

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

Institut d'hygiène

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Pierre GAUTIER

Professeur Edmond GRASSET

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DUPAN

Privat-docent de pédiatrie

La résistance
bactérienne à l'antibiothérapie :
Le problème
de la résistance staphylococcique

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alvin Goodman

de

New-York (Etats-Unis)

Thèse N° 2349

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

Institut d'hygiène

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Pierre GAUTIER

Professeur Edmond GRASSET

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DUPAN

Privat-docent de pédiatrie

La résistance
bactérienne à l'antibiothérapie :
Le problème
de la résistance staphylococcique

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alvin Goodman

de

New-York (Etats-Unis)

Thèse N° 2349



Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

La Faculté de médecine, sur le préavis de Messieurs les professeurs Pierre Gautier et Edmond Grasset autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 20 décembre 1955.

Le doyen:

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2349

Nous désirons exprimer ici notre vive reconnaissance à Messieurs les Professeurs Pierre Gautier et Edmond Grasset pour l'honneur qu'il nous ont fait de présider cette thèse.

Nous tenons à exprimer à Monsieur le Docteur Raymond Martin-du-Pan, privat-docent de pédiatrie, nos vifs remerciements et l'expression de notre gratitude pour les conseils précieux et pour l'aide qu'il nous a apportés dans l'élaboration de notre thèse.

Nous remercions également Monsieur E. Novel Docteur ès sciences, de l'Institut d'Hygiène de nous avoir autorisé à consulter les résultats bactériologiques et statistiques de son propre travail.

A MA CHERE FEMME.

A MES CHERS PARENTS.

TABLE DES MATIERES

	page
INTRODUCTION	7
I. L'hérédité et la fonction cellulaire	8
II. La résistance bactérienne aux antibiotiques	9
 MATERIEL ET TECHNIQUE	 16
 DISCUSSION	 22
I. Incidence de la résistance aux antibiotiques	22
II. Epidémiologie	25
III. Thérapeutique	32
IV. L'Avenir	51
 RESUME	 53
 SUMMARY	 55
 BIBLIOGRAPHIE	 56

INTRODUCTION

En 1907, C.H. Browning (22) - dans un rapport sur un travail expérimental fait en collaboration avec P. Ehrlich sur la chimiothérapie des affections à trypanosome - disait :

"... les parasites d'un animal dans lequel les trypanosomes ne sont plus atteints par un régime de parafuchsine, lorsqu'ils sont inoculés dans un animal normal, donnent naissance à une infection qui ne répond pas du tout au traitement... les trypanosomes ont subi une altération profonde de leur caractère biologique, il s'est développé une résistance anti-parafuchsine".

Browning discute de ce phénomène et relate de nouvelles expériences menées par Ehrlich (57) et ses collaborateurs. Il présente les suggestions d'Ehrlich sur les moyens de tenir compte de cette résistance et de la combattre.

C'est à l'infirmierie de Radcliff à Oxford, en Angleterre, le 12 février 1941, qu'on a employé pour la première fois la pénicilline comme thérapeutique dans un cas d'infection chez l'homme. Il s'agissait d'une grave septicémie à staphylocoques (64). Peu après, différents observateurs signalèrent que des bactéries résistaient au nouveau médicament, notamment les staphylocoques (1, 11, 12, 13, 14, 115).

Pour comprendre la résistance des microbes aux antibiotiques, il est nécessaire d'explorer quelques-unes des découvertes faites récemment dans le domaine de la microbiologie cellulaire.

I.- L'hérédité et la fonction cellulaire.-

Le noyau de la cellule consiste en chromosomes, fibres de protéine très extensible, sur lesquels sont fixés, à des endroits spécifiques des acides désoxyribonucléiques (DNA) (39,40). Les chromosomes contiennent des gènes qui déterminent les caractères héréditaires. Ces gènes sont considérés par certains comme du DNA pur ou, en association avec du DNA, comme une nucléoprotéine (73). Que les bactéries contiennent ou non des noyaux est une question controversée. Cependant, des travaux récents tendent à démontrer qu'il est possible de mettre en évidence des corps intracellulaires définis, dans quelques-unes des plus grandes bactéries et que, du moins, du matériel nucléaire (coloration de Feulgen positive indiquant la présence de DNA) est dispersé dans le cytoplasme (58). Les rayons ultraviolets peuvent provoquer des mutations et l'efficacité de ce mécanisme varie avec la longueur d'onde de la même façon que varie leur absorption par les acides nucléiques (73). Le DNA a été trouvé dans des virus et il semble que ceux-ci consistent uniquement ou presque uniquement en nucléoprotéines. Ceci semble se vérifier également pour les bactériophages (87, 73).

Le métabolisme et la croissance cellulaire sont étroitement liés au DNA. L'acide désoxyribosenucléique (DNA) est présent en grande quantité dans le cytoplasme des cellules qui produisent beaucoup de protéines (19, 30), par exemple, dans les tissus en développement des excroissances tumorales et des leucémies (75). L'irradiation des cellules réduit le taux limite du DNA, ce qui a un excellent effet inhibiteur sur les tissus en croissance (74). On a démontré que les mêmes particules du cytoplasme qui contiennent du DNA, sont aussi porteurs d'enzymes, notamment des ferments respiratoires : phosphatases, carboxylases, catalases, arginases, etc. (30). On pense que les enzymes sont de nature protéinique ou, du moins, renferment une partie protéinique qui semble devoir intervenir dans toute action enzymatique (86).

Le DNA joue, on l'a démontré, un rôle définitif dans la transmission héréditaire des caractéristiques des cellules bactériennes (7, 101, 102). Des pneumocoques, dégénérés, non spécifiques dérivés d'un quelconque type spécifique, quand ils sont mis en culture dans un milieu préparé à partir d'un type tout à fait virulent, peuvent être amenés à acquérir à nouveau une capsule leur conférant la spécificité du type virulent. Le principe chimique qui déclenche la transformation a pu être isolé et se présente comme un acide nucléique du type DNA. Ce phénomène situe le principe dans le groupe général des virus et des gènes. La substance contenant l'acide nucléique a provoqué l'apparition de modifications prévisibles, transmissibles et autore-

productrices. Comme c'est le cas chez les virus, elle agit uniquement sur des cellules vivantes sensibles et on la retrouve en proportions qui excèdent largement celles de l'inoculum. Elle intervient dans le métabolisme de la cellule, lui donnant une structure nouvelle et lui conférant par là des propriétés biologiques que ne possédait pas la cellule qui lui a donné naissance. L'importance du DNA en qualité de facteur dans le mécanisme héréditaire de la bactérie est ainsi démontrée, même si un noyau ou chromosome n'existe pas en temps qu'organe constitué.

On voit donc que le phénomène de l'hérédité et des mutations, celui du cancer et son développement associé à l'action thérapeutique de l'irradiation et des poisons métaboliques, celui du métabolisme cellulaire et de la formation des enzymes et protéines, celui d'activité des virus et des bactéries et leur pathogénie, que tous ces phénomènes sont étroitement reliés dans leur dépendance commune à cet appareil microbiologique délicat qui contient l'acide nucléique (39, 40, 41, 83, 110, 123, 124, 138, 139). Une fois de sérieuses modifications créées, elles deviennent transmissibles, prévisibles et autoreproductrices.

II.- La résistance bactérienne aux antibiotiques.-

On a invoqué diverses théories pour expliquer la résistance bactérienne (4, 18, 44, 117, 125, 128, 136).

1) La résistance bactérienne n'est rien d'autre que l'adaptation temporaire d'un organisme pourvu d'un métabolisme et d'une morphologie à un milieu défavorable.

2) Il se peut que des mutants surgissent spontanément dans une population bactérienne. Ces mutants sont résistants à l'action destructrice d'un antibiotique donné, croissent et se reproduisent tout à fait indépendamment de la présence ou de l'absence de l'antibiotique.

3) Des mutants surgissent spontanément, selon une courbe lente, mais croissante, dans une population de bactéries sensibles à un antibiotique particulier. Ces mutants, qui sont rares, possèdent la propriété de résister à l'action de l'antibiotique. Celui-ci, par la suite, détruit la souche sensible, encore dominante en nombre et permet ainsi, aux cellules résistantes, de se reproduire et de présenter, éventuellement, une culture uniformément résistante.

In vitro, la résistance, comme on peut le constater au laboratoire, peut être stimulée en exposant une culture de bactéries à des doses croissantes de l'antibiotique auquel elles sont sensibles. On obtient éventuellement une résistance, mais temporaire seulement, et les bactéries redeviennent sensibles si la culture, nouvellement résistante, se développe pendant quelques générations dans un milieu exempt d'antibiotiques (125). La résistance est temporaire et non transmissible. Ces germes, artificiellement résistants, possèdent, en général, une virulence diminuée et un taux de croissance réduit, souvent en relation avec des déficiences métaboliques (128). La preuve irréfutable de l'acquisition individuelle d'une résistance et sa transmission héréditaire, n'a pas encore été faite (136). Il n'est pas évident que, cliniquement, la résistance puisse être réellement induite (35, 103, 125, 136).

Ce problème a été étudié par la méthode de la typisation par les bactériophages de staphylocoques antibio-résistants (103). Si le premier staphylocoque qu'on isole chez un patient est sensible et que des prélèvements pris plus tard révèlent la présence d'un germe résistant, le "phage typing" a pu montrer que ces deux microorganismes ne provenaient pas de la même souche. Tandis que, in vitro, les organismes dont on a provoqué la résistance ne produisent pas, même sous expositions répétées aux antibiotiques, de changement dans leur "phage typing". On n'a pas encore mis en évidence des staphylocoques provenant des malades qui aient conservé leur première réaction au "phage typing" et qui soient devenus résistants après ou durant la thérapeutique.

Demerec (44) et d'autres (136) ont prouvé que la résistance aux antibiotiques était bien due à l'apparition spontanée de mutants dans une population bactérienne.

Une population bactérienne est hétérogène, du moins jusqu'à un certain point. Au sein de la même population, les individus présentent des propriétés variant autour d'une ligne normale et, ce qui plus est, des individus possèdent des propriétés et des capacités tout à fait différentes de celles des autres. Il appert que ces différences individuelles résultent de mutations spontanées affectant les gènes. La présence de ces mutants variables dans une colonie de bactéries a été vérifiée par de nombreuses recherches de laboratoire mettant en oeuvre les antibiotiques et les analyses génétiques (44, 136).

On a découvert deux "types" particuliers d'apparition de la résistance. Le "type" pénicilline et le "type" streptomycine (4, 141).

Pour le "type" pénicilline, le passage de la sensibilité à la résistance se fait en plusieurs étapes. Le premier stade de cette mutation aboutit seulement à une cellule présentant une faible résistance à cet antibiotique et le microorganisme doit franchir de nombreuses étapes encore pour parvenir à un degré de résistance élevé. C'est pourquoi, il est possible, par des doses assez fortes de pénicilline, d'empêcher la survie des mutants qui n'ont encore atteint que le premier stade. Les antibiotiques plus récents, auréomycine, terramycine et chloramphénicol, de même que les sulfamidés, présentent ce type de mutation par degrés.

Dans le "type" streptomycine, la première étape conduit à un organisme tout de suite très résistant, limitant ainsi l'efficacité thérapeutique de cet antibiotique. On l'a remarqué dans beaucoup d'infections à germes gram négatifs du tractus urinaire, dans la méningite grippale et les infections tuberculeuses. Il semble que la vitesse d'apparition de la résistance soit souvent liée à la rapidité de division cellulaire du germe en question (141).

La résistance peut apparaître en 2 à 5 jours chez des colibacilles à division rapide et en 5 semaines chez les bacilles tuberculeux qui se divisent plus lentement. Le "type" streptomycine de mutation à une seule étape a également été mis en évidence pour l'hydrazide de l'acide isonicotinique (4, 136).

L'évolution de souches mutantes et leur multiplication en nombre suffisant à assurer leur dominance, n'est pas, malgré tout, indépendante de la présence ou de l'absence d'antibiotiques. Les quelques mutants résistants qui apparaissent spontanément sans l'introduction d'antibiotiques (les génotypes), ne peuvent sans eux assurer les manifestations phénotypiques de leur résistance (136). Avant l'emploi extensif de la pénicilline, les souches standard de staphylocoques, lorsqu'on les mettait en présence de pénicilline, montraient rarement une résistance vis-à-vis de celle-ci (125). Que cela se produisit parfois prouve cependant que ces mutants existaient même avant l'ère de la pénicilline. Mais en nombre si infime que l'on a pu négliger leur importance clinique jusqu'au jour où, avec l'usage de plus en plus répandu de l'antibiotique, agent de sélection, les mutants autrefois rares sont devenus dominants.

Nous avons ici un exemple de sélection naturelle selon Darwin, avec survivance du plus apte. Dans une grande population de bactéries, il y en a quelques-unes douées héréditairement du pouvoir de se reproduire en présence d'un agent léthal pour la vaste majorité des cellules de cette population. Ce type de résistance est permanent et transmissible même si l'antibioti-

que a été éloigné.

On peut, cependant, en plein accord avec les principes de la génétique, concevoir la situation suivante. Avant l'apparition des antibiotiques, le type de germe habituel, sensible, a dû gagner quelque avantage morphologique et fonctionnel sur les mutants de même espèce, dans la lutte bactérienne pour la dominance. Les antibiotiques, en étant léthaux uniquement pour les microorganismes sensibles, dérangent cet équilibre. En effet, dans les cas où l'antibiotique est éloigné, pendant une période de temps suffisante, la souche sensible, qui avait auparavant disparu, peut réapparaître à un taux qui s'établit lentement, comme mutants dans une colonie de bactéries résistantes, (mutation rétrograde). Si les facteurs de sélection naturelle pré-antibiotique prévalent encore, les mutants sensibles peuvent se multiplier et éventuellement, affirmer à nouveau leur ascendance. Ce principe génétique a été confirmé cliniquement. Après la cessation de l'usage d'un antibiotique, auquel un microbe particulier est résistant, ce microbe (mais pas de la même souche), après un certain temps, devient de plus en plus sensible au même antibiotique lorsque celui-ci est remis en présence. Cependant, un usage constant du même antibiotique peut être le nouveau point de départ du cercle vicieux décrit plus haut (91, 92).

Nous avons eu précédemment l'occasion de parler du DNA hautement spécifique du pneumocoque et son importance en tant que gène dans la population bactérienne. Ce phénomène a été reproduit chez le bacille de l'influenza et le méningocoque (4). Il était logique de se demander ensuite si des facteurs DNA spécifiques seraient capables, cette fois, de déclencher une résistance chez les bactéries. Cette recherche allait aboutir (4).

On a rendu résistantes des populations de pneumocoques d'abord sensibles à la pénicilline, en les exposant à des extraits de pneumocoques, résistants à cet antibiotique, par mutation spontanée. La résistance ainsi produite est faible, tout d'abord, mais, après des expositions répétées, elle peut s'accroître. C'est la reproduction exacte du type résistant à la pénicilline, qui apparaît spontanément d'ordinaire.

Le type résistant à la streptomycine a également pu être reproduit (4). Des souches de *H. influenzae* ont été exposées à des extraits contenant du DNA et isolés de souches de ce même organisme où était apparue spontanément une forte résistance à la streptomycine. Après dix minutes d'exposition à l'extrait, les souches qui étaient sensibles deviennent résistantes à la streptomycine, à un taux excédant 1000 mcg. par ml. Cette induction artificielle se produit avec une fréquence dépassant 1.000.000

de fois celle qui a lieu spontanément. Elle imite le type résistant naturellement à la streptomycine ou à une étape mutationnelle. On peut prévoir sa reproduction régulièrement dans une grande population bactérienne. Le DNA est essentiel au processus qui est inhibé aussitôt que le DNA est détruit par l'enzyme spécifique, la DNAase. Une fois acquise, la modification est transmise héréditairement. Les germes synthétisent alors d'eux-mêmes le principe inducteur ou, plus exactement, on peut dire que le principe inducteur se reproduit lui-même comme un gène.

La nature DNA de l'élément modificateur et son comportement sont en accord avec l'importance du DNA dans la transmission héréditaire et le métabolisme cellulaire. Ceci tend à confirmer la théorie selon laquelle la résistance aux antibiotiques serait liée aux mutations prenant naissance au niveau du gène ou, dans les bactéries, à des altérations du système héréditaire DNA.

Les techniques utilisées pour l'étude du métabolisme cellulaire ont été mises en oeuvre pour suivre les effets des antibiotiques sur la fonction et la croissance bactérienne.

On peut distinguer 4 phases dans la multiplication bactérienne (58).

- a) La phase de latence ou première phase, dans laquelle la croissance bactérienne est négligeable. Il semble qu'il s'agisse d'une adaptation de la bactérie à des modifications du milieu. Sa durée est variable.
- b) La phase logarithmique ou phase de multiplication rapide montrant une tendance accrue à la progression géométrique.
- c) La phase d'attente où le nombre de bactéries mortes est compensé par la croissance de formes jeunes.
- d) La phase de déclin où le nombre de bactéries viables décroît jusqu'à disparition complète. Cette période est également très variable.

L'action de divers antibiotiques sur des cultures en croissance de staphylocoques dorés a été étudiée en déterminant leur effet sur le pouvoir de multiplication, l'activité respiratoire et la fixation du phosphore par les organismes (16). Lorsque les contrôles donnent des résultats normaux, la fixation de P^{32} durant la phase de latence est notable et est liée à une concentration accrue d'acides nucléiques, elle-même associée à la synthèse de matériel protoplasmique et à des échanges respiratoires très actifs.

C'est seulement pendant la phase logarithmique, où elle agit en qualité de bactéricide, que la pénicilline altère la fonction cellulaire. La pénicilline n'agit que pendant la phase de multiplication, causant la lyse et la mort cellulaire et, en même temps, une diminution de la fixation du P 32.

L'érythromycine et l'oxytétracycline (terramycine), à n'importe quelle période du développement des cultures, diminuent le métabolisme, ralentissent la croissance, empêchent la division et provoquent une réduction sensible du nombre d'organismes viables. Toutefois, elles ne semblent pas modifier la fixation de P 32. Ces deux substances font perdre aux microorganismes leur faculté de se multiplier, bien que ceux-ci puissent encore augmenter en taille. Ceci peut expliquer pourquoi la fixation du P 32 n'est pas modifiée, car, au contraire de ce qui se passe avec la pénicilline, il n'y a pas de lyse cellulaire, mais plutôt une perturbation importante dans l'activité cellulaire qui empêche la multiplication.

Cliniquement, les staphylocoques pénicillino-résistants sont un exemple frappant de l'opposition métabolique cellulaire à l'égard d'un antibiotique. Dès les premiers jours de l'ère de la pénicilline, des chercheurs ont découvert un enzyme sécrété par les bactéries, capable d'inactiver la pénicilline.

Abraham et Chain (2) furent les premiers à mettre en évidence une pénicillinase (produite par une souche de E. Coli). Kirby (84) découvrit le premier une pénicillinase staphylococcique. Ce n'est pas un fait nouveau en chimiothérapie. Il est certain que les staphylocoques sulfamido-résistants synthétisent l'acide p-amino-benzoïque qui contrecarre l'action des sulfamidés. (73, 86, 125). Il semble acquis que les staphylocoques pénicillino-résistants prélevés sur l'homme produisent de la pénicillinase (84, 35, 125, 128). Que l'enzyme soit de nature strictement endocellulaire ou qu'il puisse se trouver aussi dans le bouillon de culture, est encore matière à discussion (56). Seuls, naturellement, les staphylocoques spontanément résistants (tels qu'on les trouve en clinique), produisent l'enzyme, alors que les bactéries rendues artificiellement résistantes (telles qu'on les trouve *in vitro* après cultures répétées), n'ont pas cette propriété (128). Le développement de la résistance dans les cas cliniques, semble en relation avec la rapidité et la quantité de production de l'enzyme (78, 84, 96, 114). Il est possible que, très peu après leur contact avec la pénicilline, la production de l'enzyme chez ces mutants producteurs de pénicillinase soit stimulée et accélérée à un degré qui demeure élevé même après le retrait de la pénicilline (109).

Il n'est pas toujours possible de démontrer la pré-

sence d'une résistance chez les staphylocoques, par les méthodes usuelles du laboratoire (comme la méthode du disque, par ex.) (78, 96). Une population de staphylocoques, de source humaine, montre cette résistance de type pénicillinase seulement si le nombre d'organismes, producteurs de l'enzyme, est suffisant. On constatera ce phénomène quand l'inoculum aura été prélevé à un moment où la multiplication des mutants est assez importante pour produire un effet enzymatique total, sur l'antibiotique en cause. Ainsi, en effectuant un test avec un inoculum de quelques milliers d'organismes seulement, on ne peut mettre en évidence aucune résistance, tandis qu'en utilisant des germes en très grand nombre (500.000 à 1.000.000), on pourra constater cette résistance du fait de l'accumulation de la pénicillinase provenant de ces très nombreux organismes. Dans le grand inoculum lui-même, il se peut que des organismes soient individuellement beaucoup plus sensibles que ne le serait la souche tout entière (96). La résistance de ces cultures est alors proportionnelle à la faculté d'un grand inoculum d'élaborer l'enzyme en quantité telle qu'il détruise l'antibiotique avant même que celui-ci puisse entrer en action.

* * * * *

MATERIEL ET TECHNIQUE

Durant les années 1953-1954, 64 souches de staphylocoques (en particulier, de la variété dorée) ont été isolées de spécimens pathologiques soumis par la Clinique Infantile de Genève (Prof. P. Gautier) à l'Institut d'Hygiène (Prof. Grasset). Les antibiogrammes ont été établis selon la méthode du disque telle qu'elle a été utilisée par Grasset, Novel et Bonifas (72).

Résultats.-

84 % des staphylocoques testés étaient résistants à la pénicilline (P), 3 % résistants à l'érythromycine (E A), 3% au chloramphénicol (C), 81 % à l'auréomycine (A), 83 % à la terramycine (T), 47 % à la streptomycine (St.) et 8 % à la bacitracine (B) (voir fig. 1). Deux souches seulement, d'entre 49 soumises au test, se sont montrées sensibles aux sulfamidés (S) (96 % de résistance).

Mais, dans un cas, l'auréomycine s'est révélée active, alors que la terramycine ne l'était pas, sans qu'on puisse trouver l'image inverse. Seules, 4 d'entre les souches testées étaient sensibles à la pénicilline et résistantes à la terramycine et l'auréomycine à la fois. 70 % des souches isolées étaient résistantes à la pénicilline, l'auréomycine et la terramycine et 36 % des souches étaient résistantes à ces trois substances et en plus, à la streptomycine. On a tenté d'affronter les résultats

A) L'érythromycine employée était l' "Erythrocline" fabriquée par les Laboratoires Abbott.

d'épreuves cliniques et in vitro dans 24 cas (voir fig. 2) A).

Ces cas ont été ensuite classés selon un tableau reproduit en fig. 3. De ces 24 cas, 18 ont été testés dans des conditions idéales en ceci que leurs antibiogrammes ont pu être obtenus avant ou juste après le début du traitement aux antibiotiques (groupes A, B, C, D, E). 13 cas (groupes A, B, C) se sont montrés en accord avec l'antibiogramme et 5 (groupe E) ont été en discordance avec lui (fig. 3).

Sommaire des résultats (fig. 3).:-

Groupe A : 7 cas

Amélioration en rapport avec un changement d'antibiotique, selon l'indication donnée par l'antibiotique.

Groupe B : 5 cas

Action nette du traitement, en accord avec les indications données par l'antibiogramme.

Groupe C : 1 cas

Pas d'amélioration avec le traitement par les antibiotiques et en accord avec les résultats de l'antibiogramme.

Groupe D : 0 cas

Pas d'amélioration malgré un antibiotique apparemment approprié.

Groupe E : 5 cas

Amélioration obtenue avec un traitement qui comprend un antibiotique apparemment inapproprié.

Groupe F : 6 cas

Amélioration nette sans antibiotiques.

A) En formulant l'activité des antibiotiques vis-à-vis d'une souche donnée, on considère 4 comme indiquant l'activité maximum, 3 une activité modérée, 2 une activité moindre, 1 une faible activité et 0 aucune activité. Pour faciliter la discussion et en admettant les erreurs de classification, les activités 4, 3 et 2 seront entendues comme la sensibilité in vitro du germe à un antibiotique particulier et 1 et 0 comme la manifestation in vitro de la résistance du germe.

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES STAPHYLOCOQUES (FIGURE 1)

Pays et auteur	Année	Sujets	N° des souches	Erythromyc.	Pourcentage des souches résistantes Penillic. Streptomyc. Chloramphen. Aureomyc. Terramyc.		
Angleterre Forbes (65) Summers (127)	1949	malades de l'hôpital malades externes			68,4 12,5		
	1949 1952	malades de l'hôpital "	568		24,0 55,3-70,0		
Argentine Cetrangolo et al. (31)	1952-1953	"	100		64,0	50,0	5,0
Australie Rountree et al. (119, 120)	1949-1950 1951-1952	" " 200 du personnel de l'hôpital 54,5 % de porteurs	513 915		53,4 64,7	14,0 27,6	7,9 7,9
Belgique Delmoite (43)	1951-1953	dermatoses	100		80,0	47,0	4,2
Canada Branch et al. (20) New Brunswick Leyton (93) Manitoba	1952-1953 1949 1950 1951	malades de l'hôpital et internes	131 1,454 1,424 1,710		31,0 50,0 53,0 61,0	13,0	8,0 6,0 23,0 28,0
Starkey (126) Halifax	1951 1952 1953	malades de l'hôpital			61,5 68,0 56,5		
Quebec	1951 1952				71,4 47,0		
Montréal	1950 1951 1952 1950 1951 1952 1953				61,6 72,0 13,0 69,0 77,0 77,0		
Vancouver	1949 1950 1951	malades de l'hôpital	164 533 450		76,0 74,0 73,0		
Wilson et al. (137)	1949 1950 1951	personnel de l'hôpital			70,0-79,0		
Denemark Lund (25) Copen- hague	1949-1951				59,0	17,0	4,0
Ecosse Purdie (113)	1951-1953		634		81,0		1,0
							2,0

Egypte	1954 *	malades de l'hôpital malades externes 50 personnel, porteurs	58 65 123	72,4 13,8 76,0	26,0 56,0				
Etats-Unis	1953 *	malades de l'hôpital	125	74,0	45,0	5,0	47,3	47,5	
Bordi et al. (18)	1951-1952	malades de l'hôpital	500	73,0	10,0	2,4	23,6	32,2	
Finland et al. (62)	1954 *	malades de l'hôpital	649	80,5	70,2		71,5	71,5	
Fusillo et al. (67)		malades externes	154	32,5	13,9		17,6	17,6	
(US Army)		personnel de l'hôpital	74 % porteurs	75,7	69,0		50,1	50,1	
Kirby et al. (85)	1951-1952	donneurs de sang	52,4 % porteurs	17,8	1,9		1,6	1,6	
(Seattle)	1953	malades de l'hôpital	102	73,0		20,0	42,0	42,0	
Needham et al.	1948-1951	malades de l'hôpital	102	68,0		6,0	61,0	61,0	
(106) Mayo Clinic	1951			53,0			36,0	36,0	
Reiss et al. (116)	1952		489						
Spink (125)	1953		30	62,1	65,3	0,65	62,7	62,7	
Minnesota	1953		163	43,0	60,0	7,0	35,0	31,0	
Weil et al. (132/33)	1950-1952		86	70,0	20,0	2,0	20,0	24,0	
New-York City	1953		50						
Finlande									
Parmala (108)	1951	clinic de dermatologie	111	36,0	21,0	3,0	9,0	3,0	
	1952-1953	hôpital militaire	166	57,0	36,5	42,0	23,0	20,5	
France			91	58,0	31,0	30,0	13,0	10,0	
Carrière et al. (29)	1951-1952	malades de l'hôpital	50	74,0	14,0	16,0	32,0	29,0	
Montpellier	1953		50	82,0	66,0	30,0	42,0	38,0	
Chabbert (92, 33, 34)	1949-1951			60,0-75,0					
Paris	1950			58,0	16,0	8,0	7,0	6,0	
Gerbeaux (70, 71)	1951	clinique des enfants	197						
Paris	1952		203	74,0	39,0	22,0	42,0	40,0	
	1953-1954		200	47,0	54,0	46,0	63,0	61,0	
			90	42,0	58,0	35,0	60,0	61,5	
Norvège									
Bøe et al. (17)	1949-1950	malades de l'hôpital	123	35,8					
Bergen		avant le traitement	72	68,1					
Suède		après le traitement							
Laurell et al. (88)	1947-1949	entrées à la clinique							
		infantile 874		71,6					
		personnel de l'hôpital	87,9 % porteurs infectés 92,2 % porteurs	81,1					
Suisse									
Goodman	1953-1954	malades de la clinique	64	84,5	47,0	3,0	81,0	83,0	
Genève		infantile							

*) année de publication

CAS CLINIQUES DES STAPHYLOCOQUES (FIGURE 2)

Caz	Age	Produit pathologique	Diagnostic	Avant - antistaphylogramme		Germes	Antistaphylogramme										Après traitement	Résultat
				Traitement	Résultat		E	P	St	B	C	A	T	S				
Groupe A	7 ans	pus	furunculose	P 300 000 u. p.-i. 4 j. (Stéram) : incisions antoxine Staph.	guérison très lente	Staph. doré	3	0	4	2	2	1	1	-	St. 500 mg. p.-i. 8 j.	guérison plus rapide		
1. M.K. ♀																		
2. M.F. ♂	10 mois	pus	Incomp. Rh. abcès de la cuisse droite	P 50 - 100 000 u. p.-i. 11 j. 1 mois avant l'apparition de l'abcès. Puis P 8 j., 100 000 u. p.-i., 3 j., 200 000 u. p.-i., 1 jour 700 000 u., 3 j., 900 000 u. p.-i. St. 250 mg. p.-i. 13 jours. Incisions, lavage (Dakin)	pas de changement. Etat très grave, très toxique.	»	4	0	0	1	2	0	1	0	St. 250 mg. p.-i. 8 j. P 1 j., 100 000 u., 12 j. 1 200 000 u. p.-i. E 100 mg. p.-i. 7 j.	guérison de l'abcès Extrus : icère nucéaire.		
3. C.M. ♂	6 mois	pus	Furunculose du cuir cheveu, Sténose pylorique	T 38,0° → 37,2° Furuncles persistant.		»	4	0	1	4	1	1	1	0	E 150 mg. p.-i. 4 jours	Disparition des furuncles guérison complète.		
4. B.B. ♀	4 ans	urine souillée	Cystite	A chaque arrêt la température remonte → 39,6°. Entré à la Clinique.		»	4	1	4	2	4	0	0	0	E 300 mg. p.-i. 6 jours	Guérison. Culture d'urine devient négative.		
5. B.G. ♂	2½ ans	prélevé- ment de l'oreille	Otite purulente droite, bronchite, congestion pul- monaire	Guérison de l'état pulmonaire seulement		»	4	0	2	4	1	1	0	0	E 200 mg. p.-i. 6 jours gouttes nasales (Ephé- drium 1%, Arg. prot. 2%)	Guérison de l'otite.		
6. C.D. ♀	3 sem.	pus	Ophthalmite.	Pas d'amélioration.		»	4	0	2	4	3	2	2	0	E 100 mg. p.-i. 7 j.	Arrêt de l'écoule- ment du pus, en voie de guérison.		
7. M.S. ♂	1 an	pus	Abscès à la fesse gauche.	Température 39,2° → 37,2° mais l'écoulement continue.		»	4	0	1	4	4	2	2	0	E 100 mg. 1 j., 250 mg. p.-i. 4 j., B (Baciagent) locallement.	Abcès diminué, l'écoulement s'an- telle, en voie de guérison.		
Groupe B	5 mois	pus	Furunculose	P 300 000 u. p.-i. 3 j., St. 250 mg. 1 j., incisions, Baciagent	En voie de guérison.	»	4	4	4	4	4	1	1	-	P 7 j., 300 000 u. p.-i. St. 4 j., 500 mg. p.-i.	Guérison.		
2. M.G. ♀	5 mois	pus	I) Entée : furon- culose, adénite supérieure sous- occipitale gauche. II) Enté 2 jours après. Furuncu- lose, Ostéomyé- lite de la partie distale du tibia d.	Incision, drainage, Baciagent (B) locallement.	Vo mieux, mais la tempé- rature reste à 39°.	»	4	0	2	3	3	1	1	0	E. 1 j., 50 mg., 3 j., 150 mg.	Température nor- male, Guérison. Sortie.		
3. R.C.	9½ ans	Prélevé de l'oreille	Otite moyenne pur- ulente gauche, porteur de strep- toques.	V.S. 32/53. Hémoculture positive pour Staph. doré.		»	3	0	3	3	3	1	1	0	E. 200 mg. p.-i. 17 j.	7 ^e j. du tr. v/s 8/22 12 ^e j. du tr. v/s 4/10 17 ^e j. du tr. v/s 2/8 Hémoculture négat. Guérison complète.		
4. P.T. ♂	6 mois	Prélevé de l'oreille	Otite moyenne pur- ulente gauche.	Otite en voie de guérison. Streptocoques éliminés.		»	3	4	2	2	3	2	2	0	P aerosol 2 x 10 000 u. p.-i.	Guérison.		
5. C.R. ♀	17 jours	Pus	Antirachis sein dr. et cuisse droite.	En voie de guérison.		»	4	2	0	1	2	0	0	0	P 600 000 u. p.-i. 2 j.	Guérison.		
				Guérison, bonne cicatrisa- tion.		»	2	0	1	2	2	1	1	0				

Groupes C	Prélèvent gorge et nez	Abcès pulmonaire,	C 250 mg. p.i. 12 i. S (Elko- sine), 2 g. p.i. 6 i. P 100 000 u. p.i. 15 i. E 300 mg. p.i. 24 i.	pas d'amélioration.	Staph. doré	0	0	0	2	2	0	0	0	E 500 mg. p.i. 8 i. P 100 000 u. p.i. 6 i.	R = Colonies résis- tantes, pas d'amé- lioration.
1. A.B. 3		Abcès à la fosse gauche.	S (Gentrisine) 2 g. 1 i., 3 g. p.i., 4 jours. A 3 i.; décongestion locale	Abcès en voie de résorption.	»	»	0	1	4	4	2	1	1	-	
2. M.R. 9	Pus	Angine. Cystite et abcès de la cuisse	S (Gentrisine) 2 g. 1 i., 3,5 g. p.i. 4 i., 2,5 g. 1 i. Incision, Stévoam, Déconges- tion, Baciguent (B). P 350 000 u. 1 i., 600 000 u. p.i. 2 jours, cystite.	Temp. 38° normale, Guérison de l'angine et de la cystite.	»	»	4	0	2	2	2	1	1	0	
3. L.M. 3	Prélèvent d'oreille	Otitte purulente	S (Elko-sine) 1 g. 1 i., 2 g. 3 i., 1 g. 2 jours.	Guérison de l'otite	»	»	4	2	1	3	3	0	0	0	
4. C.B. 3	Prélèvent d'oreille	Otitte purulente.	S (Elko-sine) 500 mg. 1 i., 750 mg. p.i. 4 jours, traitement des salles (Ephedrinum 1 %, Atv. prot. 2 %)	En voie de guérison	»	»	4	0	0	2	2	0	0	0	
5. D.B. 3	Pus	Pempig	Mercurochrome, séchage, B (Baciguent) localement, A 50 mg p.i. 2 jours.		»	»	4	0	1	2	3	1	1	-	
6. M.C. 3	Pus	Incomp. Rh. furunculose.	VI: 1953. Exsanguiino-transfus. Prophylaxis: P 100 000 u. p.i. 10 i., St. 250 mg. p.i. 6 jours. VII: 1953. Furunculose. Sterosam, B (Baciguent) lo- calement.	Va bien.	»	»	4	0	2	2	3	1	1	-	
2. P.H. 3	Pus	Furunculose du cuir chevelu, adénite suppurée cervicale.	P 200 000 u. p.i. 6 jour.	Pas d'amélioration.	»	»	4	0	1	4	2	2	2	0	
3. C.J. 3	Pus	Furunculose du cuir chevelu.	Mercurochrome	En voie de guérison.	»	»	4	0	1	1	2	1	1	0	
4. M.Z. 3	Pus	Furunculose, seborrhée surfi- fectée	Vaseline syticylée, préciptifé blanc.	Guérison	»	»	3	0	1	3	3	2	3	0	
5. J.V. 3	Pus	Furuncle du cuir chevelu.	Antisepsiques locales, évacua- tion spontanée.	Guérison.	»	»	4	2	0	1	2	0	0	0	
6. D.E. 9	Pus	Furuncle du cuir chevelu.	Sérocem, B (Baciguent)	Guérison.	I II	» »	4 1	1 2	3 3	3 3	3 3	1 3	1 3	0 0	

DISCUSSION

I.- Incidence de la résistance aux antibiotiques.-

Bien que 64 souches ne représentent pas une large population bactérienne, les résultats obtenus concordent très bien avec les rapports d'autres grands centres médicaux du monde entier (voir fig. 1).

Depuis 1948, les staphylocoques pénicillino-résistants ont passé de 60 à 80 % dans ces centres qui continuent à utiliser la pénicilline sur une vaste échelle (106, 118). Des blessés de la guerre de Corée, revenus aux U.S.A. en 1950, ont montré un taux de résistance à la pénicilline de 30 % seulement, en comparaison du taux de 60 % que l'on trouve dans la moyenne des hôpitaux américains (118). Hopps et ses collègues ont mené une étude sur le plan mondial sur la résistance des staphylocoques (77). Toutes les souches prélevées dans la population rurale du Mexique (14 souches) et dans celle de la partie britannique de Bornéo (43 souches), se sont révélées sensibles à la pénicilline. On utilisait très peu la pénicilline dans ces régions. Seule, 1 souche parmi 21 prélevées sur des malades d'hôpitaux situés à Kuala-Lumpur, Malaya a montré une résistance à la pénicilline, tandis que 47 % des 34 souches prélevées durant la même période sur des malades hospitalisés à Washington, D.C., étaient pénicillino-résistantes. Toutes les souches isolées dans ces différentes régions présentaient des cultures aux caractères identiques. Toutes les souches se sont montrées hautement sensibles à la carbomycine à basse concentration. Cet antibiotique n'avait pas encore reçu d'application clinique au moment où les recherches ont été effectuées. Les souches sensibles à la pénicilline, provenant de régions tropicales, ont toutes présenté une distribution de sensibilité (d'après les épreuves de dilution en série) semblable à la distribution obtenue aux U.S.A. avant que la pénicilline ait été utilisée pendant une période de temps appréciable. Ceci suppo-

se l'uniformité des souches staphylococciques dans le monde entier.

Le niveau élevé de résistance manifesté également dans nos séries de souches à l'égard de l'auréomycine et de la terramycine, respectivement 81 % et 83 %, est confirmé par les rapports d'autres auteurs qui ont enregistré une résistance de 60 à 70 % à ces antibiotiques durant la période plus reculée de 1952-1953 (67, 70, 71, 85, 125).

La résistance croisée entre l'auréomycine et la terramycine est un phénomène bien connu. Ces deux antibiotiques possèdent une structure chimique similaire, ainsi que des spectres antimicrobiens semblables et de plus dans le cas des staphylocoques en particulier, montrent une activité comparable envers des souches individuelles (62, 105, 119). Nous n'avons trouvé qu'un cas dans nos séries où l'auréomycine était active, alors que la terramycine ne l'était pas et ceci, également, est en accord avec les études d'autres chercheurs qui ont remarqué que, lors d'une discordance dans leur action contre le staphylocoque, c'est généralement l'auréomycine qui est la plus active des deux (62).

Finland et Haight, en employant une série de 500 souches de staphylocoques pathogènes, ont démontré que toutes les souches résistantes à l'auréomycine et à la terramycine étaient également résistantes à la pénicilline (61). Ils se rendirent compte que ceci était dû au fait qu'on essayait en général les antibiotiques à large spectre d'action, après l'échec de la pénicilline. Kirby et Ahern (85) ont trouvé 4 exceptions à cette théorie dans une série de 102 souches et nous en avons découvert 4 aussi dans nos séries plus limitées en nombre. Il semble que, si l'un des antibiotiques à large spectre d'action n'agit pas dans le cas d'une infection à staphylocoques, dans une région où l'on utilise beaucoup la pénicilline, les chances statistiques sont faibles de voir la pénicilline agir après eux. Le 70 % des souches que nous avons examinées a été simultanément résistant à la pénicilline, à l'auréomycine et à la terramycine et le 34 % résistant à ces trois substances à la fois et, en plus, à la streptomycine. Fusillo et autres ont trouvé une résistance simultanée de 70 % à ces antibiotiques, due peut-être à l'emploi plus extensif de la streptomycine parmi leurs patients (67). Si nous avons trouvé dans nos séries un faible pourcentage de résistance au chloramphénicol (3 %), c'est qu'on fait un usage restreint de cette substance à la Clinique Infantile. La Clinique Mayo (106) qui l'utilise très peu rapporte une résistance de 1 % seulement. Finland (61) affirme que, depuis 1949 et l'introduction de l'auréomycine, on a beaucoup limité l'usage du chloramphénicol et de la streptomycine dans son hôpital. C'est pourquoi, on n'a pu compter aucune souche de staphylocoques hautement

ou modérément résistante au chloramphénicol et une faible proportion seulement de ces souches hautement ou modérément résistante à la streptomycine. Les hôpitaux où la résistance au chloramphénicol s'élevait à 20 % ont pu, en une année, la réduire à 6 % en restreignant l'usage de ce médicament (85).

Une résistance de 84 % à la pénicilline peut paraître bien haute quand d'autres centres médicaux présentent une baisse de cette résistance. Gerbeau (70) de Paris enregistre, pour 203 souches isolées en 1952, une résistance de 47 % seulement en comparaison de 74 % pour 197 souches, isolées dans le même institut, l'année précédente. Cependant, l'auteur admet que cette réduction coïncide avec l'abandon de la pénicilline et l'emploi plus extensif du chloramphénicol, de l'auréomycine et de la terramycine. La résistance à ces médicaments a passé en une année de 22 à 46 % pour le chloramphénicol et de 42 à 63 % et de 40 % à 61 % respectivement pour ces deux derniers antibiotiques. Carrère et ses collaborateurs (29), de Montpellier, rapportent une résistance à la pénicilline de 82 % en 1953 et Purdie (113) une résistance de 81 % en Ecosse pour 1952-1953.

Seules, deux de nos séries de 64 souches se sont révélées résistantes à l'érythromycine. Bien que ce médicament semble permettre de grands espoirs, les régions qui l'ont employé de manière encore plus intensive, ont déjà enregistré une augmentation considérable de la résistance (91, 92, 98, 125). La carbo-mycine, l'un des antibiotiques les plus récents, montre toujours un haut degré de résistance croisée avec l'érythromycine, de sorte que, lorsque la résistance apparaît à l'égard de l'une, elle se développe aussi envers l'autre (37, 63, 66, 76).

L'antibiotique d'importance, le dernier paru, la tétracycline, s'est révélé semblable par ses propriétés biologiques aux substances qui lui sont morphologiquement apparentées, la terramycine (oxytétracycline) et l'auréomycine (chlortétracycline). Les épreuves de sensibilité mettent en évidence une forte résistance croisée parmi trois de ces antibiotiques à large spectre (36, 54, 94, 140). On sait que la néomycine et la streptomycine présentent entre elles le même phénomène (113).

Deux souches seulement parmi les 49 que nous avons testées se sont montrées sensibles aux sulfamidés. Gerbeau (71), étudiant de larges séries, trouve que la résistance aux staphylocoques des sulfamidés est de l'ordre de 90 %.

Pour le moment, il y a peu de vraisemblance que nous possédions bientôt un agent chimique capable de combattre avec succès les infections staphylococciques pour une période prolongée,

sans affaiblir, à la longue, son action due à la sélection de souches résistantes qui deviennent les éléments dominants de l'espèce.

II.- Epidémiologie.-

On peut diviser les porteurs de staphylocoques en quatre groupes :

- A) Les porteurs sains dans la population en général.
- B) Les patients non-hospitalisés inclus les malades des polycliniques, ceux qui sont sur le point d'être hospitalisés, enfin, les malades vus en ville.
- C) Les porteurs parmi les employés de l'hôpital en bonne santé.
- D) Les patients hospitalisés (soit porteurs, soit infectés).

A) Les réservoirs à staphylocoques les plus importants chez l'homme sont le nasopharynx et la peau (104, 121, 125). Miles (104) met en culture des staphylocoques prélevés dans la région nasale chez le 50 % d'un groupe d'adultes sains et dans la peau de leurs poignets dans le 20 % de ces cas. Les rapports de différents investigateurs semblent indiquer tous que le 35 à 55 % des adultes normaux et sains sont porteurs de germes (principalement dans le nasopharynx) et que le 18 à 20 % sont pénicillino-résistants (45, 67, 99, 131). Les jeunes gens et les enfants semblent montrer un taux de porteurs plus important, par exemple, 66 à 83 % dans de larges groupes d'adolescents sains examinés en Norvège (130, 131) et, d'après d'autres recherches, jusqu'à 30 % de résistance a été décelée chez des enfants porteurs qui n'ont pas reçu de pénicilline ni d'autres antibiotiques (15).

B) Les rapports sur des patients non-hospitalisés varient. En 1949, les souches prélevées sur des malades traités ambatoirement à Paris avaient un taux de résistance à la pénicilline de 22 %, alors qu'il était de 74 % dans les hôpitaux. La résistance chez les malades externes monta à 55 % en 1951 et à 65 % en 1952 (33, 34, 97), tandis qu'elle restait à 75 % dans les hôpitaux. On a suggéré qu'un certain laps de temps était nécessaire pour découvrir, en pratique privée, une résistance dont l'évolution aurait été décelée depuis longtemps à l'hôpital, (33, 34). Pour d'autres praticiens, la résistance à la pénicilline

qu'ils ont découverte chez leurs patients, est de beaucoup inférieure et Zink (141) la situe au-dessous de 20 %. Un travail récent fait aux U.S.A. par Fusillo et ses collaborateurs (67) se place entre les extrêmes avec une résistance de 32 % parmi des malades externes.

Cette grande variabilité trouve peut-être sa raison d'être en ce que, lorsque les échantillons ne sont envoyés au laboratoire qu'après l'échec du traitement, les résultats présentent un haut degré de résistance. En revanche, les spécimens venant de l'extérieur sont envoyés au laboratoire pour un contrôle de routine qui a commencé avant le traitement, alors, il y a des chances pour que le degré de résistance soit plus bas.

C) La plupart des études de la résistance à la pénicilline effectuées sur le personnel hospitalier sain aboutissent à un pourcentage de porteurs de 50 à 90 %, les résultats les plus élevés se trouvant chez le personnel des services médicaux et chirurgicaux et des salles opératoires (45, 46, 67, 88, 103, 119, 130, 131, 137). Des souches isolées, 70 à 90 % étaient résistantes à la pénicilline, 45 à 70 % à la streptomycine (53, 67, 119) et 60 à 90 % à l'auréomycine et la terramycine (46, 67, 90, 91).

Lepper et ses collaborateurs (91, 92) ont montré de la façon la plus saisissante combien ces figures sont liées à l'usage plus ou moins étendu que l'on fait de l'antibiotique en question. Pendant cinq mois, il suspendit, dans son hôpital, l'utilisation de la pénicilline et il augmenta, au contraire, celle de l'érythromycine et de l'auréomycine. Durant cette courte période, la résistance à l'érythromycine du personnel porteur de germes passa de 0 à 70 %, à l'auréomycine de 35 à 80 %, tandis que la résistance à la pénicilline tombait de 50 à 35 %. En même temps que cette ascension de la résistance des germes infectant le personnel hospitalier, on nota une augmentation de 0 à 95 % pour l'érythromycine chez des microbes infectant la trachée des malades, après trachéotomie. A la fin de cette période de cinq mois, on retourna à l'usage de la pénicilline et, au cours du neuvième mois, le personnel infecté présenta une chute de la résistance à l'érythromycine de 70 %, où elle était auparavant, à 28 % et de 80 à 58 % pour l'auréomycine, tandis que la résistance à la pénicilline montait de 35 à 83 %. Dix-sept mois après qu'on eût cessé l'administration d'érythromycine à l'hôpital, le 1/5ème des staphylocoques étaient encore résistants à ce médicament (46). Il existait une correspondance presque complète, à chaque contrôle, entre le pourcentage de souches résistantes à l'érythromycine chez les malades encore à l'hôpital et ceux qui le quittaient.

Le personnel hospitalier, qui n'est pas en contact avec les malades, celui de la cuisine, de la buanderie et de l'administration, montre une résistance à la pénicilline semblable à celle qu'on trouve chez les porteurs de germes dans la population en général, environ 20 %. L'examen des étudiants en médecine de retour à l'hôpital après deux mois de vacances donne le même pourcentage (131). Ces chiffres prouvent que les germes résistants diminuent de façon appréciable lorsqu'ils sont hors d'un milieu antibiotique.

D) On trouve également un degré de résistance élevé dans les hôpitaux pour enfants. Dans une étude faite en Suède (88), 88 % d'entre 874 enfants hospitalisés (en majorité en-dessous de trois ans) étaient porteurs de staphylocoques dorés. Des porteurs de germes, 37,6 % étaient pénicillino-résistants et des infectés, 71 %. Pendant ce temps, 92 % du personnel étaient porteurs et leur résistance atteignait 83 %. Sur 1173 enfants d'au-dessous de deux ans, traités dans une clinique pédiatrique du Canada (111), on a décelé chez le 45,8 % des staphylocoques dans les fèces. En 1949, dans une grande clinique d'obstétrique d'Angleterre (100), on a pu prélever des staphylocoques dans le nasopharynx du 62 % de 132 nouveau-nés en bonne santé et les cultiver. 55 % de ces souches se sont révélées pénicillino-résistantes. Les selles de 50 % des enfants contenaient des staphylocoques et le 58 % des souches étaient résistantes à la pénicilline. Aucun de ces nourrissons ou de ces mères n'avaient reçu ce médicament. Les matières fécales de ces nouveau-nés et jeunes enfants ont dû être, certes, une source importante de staphylocoques.

Plusieurs études ont montré (88, 103, 119) qu'il existait une étroite relation entre la distribution des types "phage" et la résistance aux antibiotiques de souches prises chez les malades et le personnel d'hôpital. On a retrouvé les mêmes staphylocoques résistants dans l'air et les poussières des salles, la literie et aussi chez les mères des enfants porteurs ou infectés (88, 100, 111, 125).

Le problème de l'infection croisée dans les pouponnières et les cliniques pédiatriques n'a pas changé depuis l'introduction des antibiotiques. L'apparition possible de souches résistantes réclame, en fait, davantage d'hygiène dans les nurseries. La répartition des mères avec leurs enfants dans de petites chambres a aidé à réduire l'infection croisée. C'est Felsen et ses associés (59) qui ont discuté en détail cette méthode ainsi que d'autres mesures prophylactiques.

Si, durant le traitement, on rencontre chez un pa-

tient une souche résistante, alors que les épreuves précédentes présentaient des germes sensibles, cette nouvelle souche résistante n'est pas apparentée aux staphylocoques sensibles isolés auparavant. La typisation par bactériophages démontre que ces nouveaux staphylocoques sont semblables aux organismes résistants portés par le personnel et les malades ou ceux se trouvant n'importe où dans un milieu hospitalier (103). Au cours d'un traitement clinique, le danger de faire de staphylocoques sensibles une souche résistante est repoussé (35), mais il s'agit bien entendu d'infection croisée avec des organismes résistants. Dans un groupe de patients (17), on a pu isoler, avant d'entreprendre un traitement à la pénicilline, 123 souches de staphylocoques, dont 64 % étaient sensibles. Après le traitement, on a isolé 72 souches dont 22 % seulement sensibles à la pénicilline.

La probabilité de l'infection croisée augmente avec la longueur du séjour à l'hôpital (24, 90). Cairns et Summers (24) ont prouvé que le 25 % seulement des souches prélevées sur des patients hospitalisés depuis un jour était résistant, mais que, chez les malades hospitalisés depuis huit jours et plus, 68 % des souches étaient résistantes. Même ceux qui ne recevaient pas de pénicilline, après un stage de plus de quelques jours à l'hôpital, montraient aussi fréquemment une résistance que les patients traités aux antibiotiques. Ainsi, le traitement par un antibiotique n'a pas besoin d'être en cours pour provoquer l'apparition de souches résistantes, il suffit aux malades de rester à l'hôpital pendant un temps assez long.

Il est important d'examiner aussi l'effet d'un traitement antibiotique antérieur à l'entrée à l'hôpital. 55 % des souches chez des malades sur le point d'être admis et qui n'avaient pas reçu précédemment de pénicilline, étaient résistantes (62, 127). On a relevé une résistance de 73 % dans des souches prélevées chez des patients à l'admission qui avaient reçu de la pénicilline de 9 mois à 6 ans auparavant. Enfin, chez des sujets traités à la pénicilline au moment du prélèvement, se révèle une résistance de 92 %. On enregistre la même progression des taux de résistance pour l'auréomycine et la terramycine. Ces chiffres représentent, bien sûr, la résistance découverte chez des patients dont l'état justifiait l'hospitalisation.

C'est par l'étude de la mortalité qu'on peut le mieux définir l'importance du problème. Avant l'âge des antibiotiques, le taux de mortalité des septicémies à staphylocoques, selon une étude effectuée à ce sujet, s'élevait à 80 % (125). Ce taux tomba à 28 % dans les premières années de la pénicilline. Actuellement, il est remonté à 50 %. En 1942, dans un grand hôpital pour enfants, l'incidence des autopsies de pneumonies à

staphylocoques était de 2,8 %. En 1951, elle était de 11,9 % (111).

La fréquence des infections de plaies propres, après des opérations aseptiques effectuées dans un grand hôpital, a passé de 1,09 % en 1949 à 3,98 % en 1953, en dépit de l'utilisation prophylactique des antibiotiques (79). L'analyse des souches provenant du personnel hospitalier porteur de staphylocoques et de la flore bactérienne des plaies infectées, a suggéré que l'augmentation était due à un nombre de porteurs particulièrement élevé parmi le personnel et les patients qui hébergeaient des staphylocoques pénicillino-résistants en raison de l'emploi excessif de pénicilline dans l'hôpital.

Quelques auteurs ont émis l'idée qu'il existait une étroite relation entre les manifestations cliniques des lésions staphylococciques et la sensibilité aux antibiotiques des organismes infectants, (122). Ils postulent que les infections aiguës, fermées et profondément situées sont pour la plupart associées aux germes sensibles, alors que les lésions superficielles sont associées aux staphylocoques résistants. D'autres chercheurs n'entrevoient aucune corrélation entre le type de lésion et la sensibilité des organismes que l'on prévoyait (116).

Dans un hôpital, les malades et les employés (porteurs) représentent les réservoirs de bactéries résistantes. Les principaux agents de contamination sont les mains qui propagent les germes venus des sécrétions nasales des porteurs et des plaies des patients infectés. Parmi d'autres moyens de transmission, notons : les instruments, les vêtements et même la literie. Importante aussi, les gouttelettes de salive projetées par les accès de toux et les éternuements des malades infectés et qui vont contaminer directement les murs, les instruments, les habits, les draps, aussi bien que le personnel et les autres malades (125).

Gerbeau (70) prétend que la réduction de la pénicillino-résistance à l'Hôpital des Enfants Malades à Paris était due à la construction de boxes à un lit dans la nouvelle clinique et, en outre, à des mesures d'hygiène plus strictes imposées au personnel, afin d'éviter la contamination d'un lit à l'autre.

Il est intéressant de noter, en effet, que dans notre ère moderne des antibiotiques, on soit obligé de restaurer les vieux principes d'asepsie conçus par Lister et Semmelweis.

Récemment, plusieurs auteurs ont fait observer que l'accroissement des staphylocoques pénicillino-résistants était peu important quant au nombre. En réalité, ce sont les résultats enregistrés dans les hôpitaux, donc dans un milieu propice au dé-

veloppement de cette résistance, qui ont démesurément amplifié le problème (107, 135, 141). Pour élucider ce problème de la transmission épidémiologique des bactéries résistantes, Dowling et ses collaborateurs ont préparé une succession de cultures de bactéries prélevées chez des patients venant d'un grand hôpital et leur entourage immédiat (45, 46). A l'admission, ces patients, porteurs de staphylocoques, présentaient une résistance de 51 % à la pénicilline et de 41 % à l'auréomycine. Les malades hospitalisés étaient respectivement 85 % et 92 % résistants à ces deux antibiotiques. A la sortie, 74 % des malades étaient porteurs et de ceux-ci, 88 % étaient résistants à la pénicilline et 90 % à l'auréomycine. On a trouvé des staphylocoques dans le 33 % environ de l'entourage familial et ce chiffre ne changera pas d'une façon marquante au cours des semaines suivantes. Sept semaines après la sortie, 36 % des anciens patients sont porteurs dont 34 % résistants à la pénicilline et 59 % à l'auréomycine. Ceux de l'entourage qui sont porteurs montrent une résistance d'environ 32 % pour la pénicilline et de 50 % pour l'auréomycine. Dans sept (13 %) des 54 familles examinées dans le cadre de cette étude, des recherches employant des bactériophages ont mis en évidence le transfert d'une souche individuelle du patient à son entourage et dans 10 familles (19 %), un transfert en sens inverse.

Nous tenterons maintenant d'établir quelques probabilités statistiques d'après les rapports cités qui proviennent de grands centres urbains. Le 30 à 55 % de la population saine est porteur de staphylocoques. Sur ce nombre, 20 % sont pénicillino-résistants. Mais, dans les régions où une grande proportion des habitants a été traitée aux antibiotiques, ces gens et leur famille ont présenté une résistance de 30 % et plus. La résistance aux antibiotiques autres que la pénicilline est proportionnelle à l'efficacité initiale du médicament en question vis-à-vis des bactéries et à l'usage plus ou moins étendu qu'on en fait dans une région. C'est ainsi que l'auréomycine, largement employée, et qui n'est pas, à l'origine, aussi active contre les staphylocoques que la pénicilline, peut se montrer encore plus efficace que cette dernière.

Les malades porteurs de germes montreront une résistance à la pénicilline d'environ 30 % quand traités en ville, et une résistance de 40 à 50 % quand admis à l'hôpital, selon l'usage que la région envisagée fait de l'antibiotique. Un traitement antérieur, surtout s'il est récent, va faire monter la résistance au moment de l'admission à 70 - 90 %. Chez des porteurs n'ayant jamais reçu de traitement, il suffit d'un séjour d'une semaine à l'hôpital pour les rendre de 70 à 90 % résistants, ce qui correspond à peu près au degré de la résistance chez les employés. Si le malade, à son entrée, n'était pas un porteur de germes, les chances sont grandes qu'il en devienne un, et très

résistant. On pourrait en dire autant pour les autres antibiotiques s'ils sont beaucoup utilisés dans un hôpital.

A la sortie, les chances d'être porteur sont d'environ 70 % et celles d'être résistant à la pénicilline, auréomycine et terramycine de 80 %. Mais, après sept semaines, loin du milieu antibiotique, la proportion des porteurs parmi les anciens malades va approcher celle de leur entourage et leur résistance sera semblable. Notons que des anciens malades hospitalisés, de leur entourage et des patients ambulatoires, 30 à 35 % des porteurs sont résistants à la pénicilline et probablement plus encore à l'auréomycine et la terramycine lorsque celles-ci sont abondamment utilisées.

Un hôpital ou un centre hospitalier, dans lequel un grand nombre de patients reçoivent des antibiotiques est, en un sens, un foyer d'infection à staphylocoques. Dans une vaste région, les malades sont disséminés dans l'ensemble de la population si bien que l'accroissement de la souche résistante dans le public ne se fait sentir que lentement. Si, pour une raison particulière, on devait brusquement augmenter l'utilisation d'antibiotiques chez tous ceux de cette communauté qui n'ont pas été en contact avec l'hôpital, alors on pourrait s'attendre à une intensification importante de la résistance.

La ville de Genève compte approximativement 155.000 habitants. Son hôpital cantonal admet 13.792 malades en 1953 et 14.766 en 1954 (3). Il existe aussi de nombreuses cliniques privées. Un personnel nombreux est attaché à ces deux genres d'établissement. Les policliniques s'occupent également de beaucoup de patients. De plus, dans cette communauté, comme dans toutes celles où l'économie est relativement florissante, les praticiens privés sont à même d'administrer à domicile des antibiotiques à leurs clients. Compte tenu de tout cela, 155.000 habitants ne représentent pas une considérable "diluting population", selon l'expression américaine. Il est tout à fait probable que, dans cette région, la résistance à la pénicilline soit au moins de 30 à 35 % parmi les porteurs. Rappelons également que la pénicilline a été accessible aux malades civils depuis la fin de la deuxième guerre mondiale seulement. La dernière génération a particulièrement bénéficié de l'introduction de la pénicilline et des antibiotiques plus récents dans le traitement et la prophylaxie de ses maladies infantiles.

Nous avons prélevé la plupart de nos souches sur des enfants qui venaient d'entrer en clinique et avant, ou juste au début du traitement. 70 % étaient déjà résistants aux trois antibiotiques majeurs utilisés en 1953/1954 : pénicilline, auréo-

mycine et terramycine. Il est donc probable que les enfants étaient également porteurs de souches résistantes avant leur admission. Cliniquement, on a l'impression, en pratique privée, que l'accent mis récemment sur la résistance des staphylocoques est exagéré. Cependant, il convient de rappeler que les propriétés biologiques et infectieuses des staphylocoques sont telles qu'ils provoquent des lésions circonscrites et curables en grande partie par des mesures locales, des incisions et l'application d'antiseptiques. Le médecin peut être ainsi amené à croire que ce sont les antibiotiques administrés en même temps qui ont effectué la cure.

III.- Thérapeutique.-

Les variétés habituelles d'infections à staphylocoques présentent certains traits caractéristiques. Le mécanisme de défense de l'hôte tend à localiser le microorganisme et à mobiliser des leucocytes ; il apparaît une nécrose locale du tissu, propice à la formation d'abcès. Les germes ont tendance à se grouper et à se recouvrir d'une couche de protection fibrineuse. Il survient ensuite une réaction vasculaire avec thrombose des vaisseaux. Celle-ci provoque une ischémie, cause de la destruction tissulaire ultérieure. C'est ainsi que la zone intéressée peut devenir relativement avasculaire. Les vaisseaux thrombosés peuvent être à l'origine d'embolies septiques multiples. Ce dernier accident, ainsi que le pronostic, dépendent de l'efficacité de la défense chez l'hôte et de la thérapeutique médicale ou chirurgicale, mise en jeu.

Il est difficile d'obtenir des statistiques irréfutables sur la corrélation qui existe entre les résultats d'antibiogrammes et l'activité clinique des antibiotiques considérés. Certaines difficultés sont inhérentes déjà à la technique elle-même. La grandeur de l'inoculum bactériel, la période d'incubation, le taux de diffusion des antibiotiques à travers l'agar, la stabilité des antibiotiques, la composition et le pH des milieux et d'autres facteurs variables sont capables d'influencer profondément les résultats d'épreuves de sensibilité. L'histoire du traitement antibiotique antérieur, l'état général du patient, le siège anatomique de la lésion, son degré de vascularisation et la physio-pathologie représentent quelques-unes de ces variables. La pharmacologie de l'antibiotique considéré, son pouvoir de diffusion dans le tissu intéressé, sa posologie et son mode d'application en sont d'autres qui rendent difficile le rapprochement de la clinique et du laboratoire.

Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que les impres-

sions cliniques du médecin, appuyé par les tests de sensibilité, décident de l'attitude thérapeutique à prendre dans chaque cas individuel.

Néanmoins, la plupart des rapports montrent une relation étroite entre l'expérimentation in vitro et l'expérience au lit du malade (6, 21, 55, 132). Quelques auteurs parlent d'une corrélation parfaite entre des études de la sensibilité et le cours de la maladie (21, 132). Ils estiment que, s'il existe une discordance, il faut se méfier de deux choses : ou le véritable agent pathogène n'a pas été isolé ou la présence d'un abcès masqué ou d'une autre affection, responsable de la maladie, n'a pas été décelée (6). Balch (9) a souligné l'importance de la contamination urinaire et pense que le comptage bactériel d'un échantillon d'urine pourrait renseigner sur la source des microorganismes. Si on trouve, en culture, moins de 1.000 bactéries par cc. d'urine, celles-ci ont probablement pénétré par contamination.

D'autres chercheurs (42) trouvent une corrélation moindre entre clinique et laboratoire et citent un grand nombre de cas, où aucune amélioration ne se fit sentir en dépit de l'application d'un antibiotique apparemment approprié. D'autres cas, au contraire, de guérison, malgré l'administration d'un antibiotique apparemment inapproprié. Face à la première éventualité - antibiotique convenable sans réponse - l'anatomie pathologique de la lésion, la posologie de l'antibiotique (en supposant que l'agent pathogène et la pathologie aient été décelés) doivent être prises en considération, avant d'affirmer définitivement la contradiction entre les résultats de la clinique et du laboratoire. Le caractère de la lésion peut demander plutôt une intervention chirurgicale ou l'application d'une quantité supérieure d'antibiotique ou encore, l'une ou l'autre méthode. Nous discuterons ce point plus tard.

Là où l'on a obtenu une amélioration clinique à l'aide d'un antibiotique apparemment inactif, selon les épreuves faites in vitro et en admettant que la pathologie et l'agent réel de la maladie aient été découverts, on doit s'assurer de différents autres éléments avant de supposer une discordance; a-t-on ajouté un autre traitement à l'antibiothérapie ? Quel serait le pronostic de l'affection si l'antibiothérapie n'avait pas été instituée ? Les cas $\neq 2$ et $\neq 5$ (du groupe E, figure 2) illustrent les traitements combinés où l'application d'antibiotiques jugés inactifs au laboratoire est associée à un traitement local intensif. Une relation nette entre le médicament utilisé et la guérison de l'infection ne peut, pour cette raison, être élucidée. C'est pourquoi, notre méthode de classification, empruntée à Debré et Mozziconacci (42), peut être trompeuse si l'on néglige les réserves sus-mentionnées. Dans le cas de lésions locali-

sées, bénignes, circonscrites et s'évacuant spontanément, on peut s'attendre souvent à une guérison clinique sans faire appel aux antibiotiques. La guérison d'une telle lésion, due apparemment à un antibiotique supposé inefficace, peut donc ne pas s'être produite grâce au traitement. On connaît la difficulté qu'il y a, dans la chimiothérapie de l'otite moyenne, à évaluer la part de l'antibiotique dans l'amélioration clinique de l'affection. Certains auteurs (42) estiment que des relations de ce type ne peuvent être sûrement établies que lorsqu'une otite qui suppurerait de façon prolongée et résistait à toute antibiothérapie, est brusquement vaincue par l'introduction d'un nouvel antibiotique.

Le groupe F (fig. 2, 3) contient six cas dans lesquels un traitement local sans l'intervention systématique des antibiotiques s'est prouvé tout à fait suffisant à nettoyer la lésion. Le cas $\neq$ 1 (groupe F) nous intéresse en ce sens qu'on avait fait usage de la pénicilline comme moyen prophylactique deux mois avant l'apparition d'une furonculose qui s'est révélée pénicillino-résistante. Un onguent antiseptique et une pommade à la bacitracine ont suffi à amener la guérison. Le cas $\neq$ 2 (groupe F) est typique de nombreux cas, où la pénicilline semble ne s'être opposée en rien à l'évolution d'une adénite suppurée, l'antibiogramme confirme la présence d'organismes pénicillino-résistants ; l'emploi des antibiotiques est arrêté. Seule, l'intervention chirurgicale (incision ou drainage) opérera la cure. En pratique privée, où le test de sensibilité ne peut être effectué, si le traitement à la pénicilline est poursuivi, il est difficile de déterminer laquelle, de la thérapie ou de l'incision, a amélioré la situation, à moins que ce soit l'une et l'autre. Le groupe A illustre la valeur essentielle des tests de sensibilité. Les cas qui s'y trouvent n'ont pas réagi au premier antibiotique utilisé et n'ont répondu que lentement à une thérapeutique comprenant des interventions locales. Les antibiogrammes effectués pendant ce temps ont donné les indications nécessaires pour le choix de l'antibiotique approprié, ce qui permit d'instaurer un traitement rapide et efficace.

Le dosage d'un antibiotique et l'allure du traitement dépendent, le type de la lésion mis à part, des caractères pharmacologiques du médicament, de son degré de diffusion à travers les différents tissus et de l'effet toxique qu'il peut exercer en forte concentration. La sensibilité des agents d'invasion à la pénicilline étant admise, le taux auquel ceux-ci sont détruits est déterminé en grande partie par le temps durant lequel une concentration efficace de pénicilline est fournie au niveau de la lésion (60).

Plus les organismes sont nombreux, plus le traitement doit être long. Cette règle générale a été formulée bien a-

vant l'ère des antibiotiques et a été émise par P.Ehrlich et ses étudiants dans leur étude sur "Experimental Chemotherapy in Trypanosome Infections" (22, 57). Dans aucun cas, la guérison définitive des souris infectées expérimentalement n'a pu être obtenue quand l'intervention thérapeutique se faisait trop attendre. L'effet du traitement dépendait directement du temps écoulé entre l'inoculation et l'instauration du traitement, "ou, en d'autres termes, du nombre de parasites dans le sang" (22).

Les bactéries meurent à un rythme rapide, tant qu'un antibiotique demeure à son taux d'efficacité et seulement ainsi. Si le médicament tombe au-dessous de cette concentration, la phase rapide d'action bactéricide, comme c'est le cas pour la pénicilline, cesse (50). Quand les organismes sont suffisamment endommagés par une forte concentration de pénicilline, à laquelle ils viennent d'être exposés, ils ne se multiplient plus entre deux injections et deviennent sensibles au système de défense de l'hôte et quelques-uns meurent (49). La durée du traitement est prolongée de façon importante si on administre trop peu souvent la pénicilline, créant ainsi de longs intervalles où l'antibiotique se trouve en quantité inefficace. En fait, si les intervalles entre deux injections sont trop longs, les bactéries peuvent se reproduire malgré l'effet toxique antérieur du médicament et vaincre la résistance de l'hôte (47). Florey, déjà, avait remarqué ce phénomène après un premier essai de traitement à la pénicilline chez l'homme, dans des cas de septicémies à staphylocoques.

"A ce moment, on savait peu de choses sur la durée nécessaire au traitement et, après cinq jours, quand une amélioration clinique était apparue, notre maigre réserve de pénicilline était épuisée et il arrivait que le malade rechute et meurt".

Florey, H.W., et al.(64)

L'intervalle de temps entre deux injections de pénicilline, agent bactéricide, est proportionnel à la vitesse de multiplication des organismes (49). Les tréponèmes mettant 30 heures à se reproduire, permettent un intervalle plus long. La fragilité d'un microbe et sa faculté de récupérer entre les injections sont des facteurs importants. Le gonocoque, fragile, est en général vaincu avec une ou deux injections seulement de 300.000 Unités de pénicilline-procaïne. La concentration de pénicilline et le temps d'exposition à des taux efficaces sont d'autres éléments déterminant la survie des organismes et, du même coup, la courbe d'administration de l'antibiotique (49). En thérapie, le principe fondamental devrait donc être : une concentration maximum au foyer d'infection pendant le temps total nécessaire, de sorte que la remultiplication ne prenne pas place entre les injections

ou que le mécanisme de défense de l'hôte puisse lutter avec succès contre les organismes restants.

Les tests de sensibilité déterminent non pas la plus petite concentration qui tue un germe particulier, mais la concentration qui empêche sa croissance. La concentration bactéricide de la pénicilline, par exemple, doit être au moins trois à dix fois supérieure à son niveau inhibiteur, puisque la moitié de la pénicilline en circulation est liée aux protéines du sérum (47). De plus, une lésion chronique ouverte ne peut que lentement établir un équilibre avec le sérum et le tissu ambiant. Une lésion fraîche, diffuse, bien vascularisée, peut guérir avec des préparations de pénicilline-retard (comme la pénicilline-procaïne en solution huileuse). On ne peut attendre d'un abcès chronique qu'il réponde de cette manière, sauf si l'organisme qui en est responsable est tout à fait sensible à l'antibiotique (49). Il arrive qu'un foyer d'infection reçoive si peu de matières nutritives ou que les organismes se reproduisent si lentement qu'un bactéricide, comme la pénicilline, soit paradoxalement inactif. En effet, un bactéricide s'attaque, en tout premier lieu, à des organismes en train de se multiplier activement (49, 60).

La période de temps pendant laquelle on doit maintenir une forte concentration d'antibiotiques dans le sang et les tissus dépend en grande partie du niveau d'excrétion du médicament en question.

La pénicilline passe dans l'urine à un taux qui correspond essentiellement à sa séparation totale d'avec le sang au niveau du rein (51). On atteint très rapidement un taux de pénicilline dans le sang suffisant par des injections intra-veineuses, mais il ne se maintient que momentanément. Lors d'injections intra-musculaires de pénicilline aqueuse, le sommet est atteint un peu plus tard, mais se maintient plus longtemps et le niveau tombe plus lentement. L'utilisation de préparations retard ne donne jamais un niveau de concentration aussi élevé que les autres méthodes, mais le fait durer plus longtemps. C'est pourquoi, il est naturel que les préparations retard agissent peu dans des infections à lésions fermées et nécrosées au centre. Dans une infection de ce type, des injections d'un sel soluble de pénicilline, par voie intra-musculaire, seraient le traitement de choix (si, du moins, l'organisme envisagé est pénicillino-sensible), alors qu'il faut utiliser les doses plus grandes, à des intervalles plus courts, pour des infections plus graves (60). Dans de telles conditions, l'infusion intra-veineuse constante conduisant à un taux d'excrétion de pénicilline plus élevé ne serait pas aussi efficace. Cependant, des injections intra-veineuses de pénicilline, intermittentes, mais à un rythme assez rapide, associées à un antiexcréteur rénal

(tel que le probénécide), donné avant et pendant le traitement antibiotique, sont susceptibles de prolonger l'action de l'antibiotique au niveau du foyer d'infection. On peut employer également l'excréto-inhibiteur par injections intra-musculaires, si la sensibilité du microbe est faible et si l'on veut augmenter le niveau de concentration de pénicilline sans diminuer l'intervalle entre les injections. Naturellement, en cas d'insuffisance rénale, de tels adjuvants sont superflus (60).

Le traitement d'infections plus diffuses peut être entrepris par des préparations retard. Gautier (68, 69) a pu mettre en évidence que, dans le traitement de la scarlatine, l'effet de deux injections de pénicilline aqueuse est égal à celui d'une injection de pénicilline-retard, totalisant la dose de 150.000 - 200.000 unités par jour. Une seule injection de pénicilline aqueuse correspondante s'est montrée, par contre, insuffisante pour rendre négatifs les prélèvements bactériologiques dans les délais habituels.

La concentration bactéricide de pénicilline varie d'une souche à l'autre, mais, une fois atteinte, cette concentration pourra augmenter en quantité sans accentuer en rien son action.(47). C'est pourquoi, en présence d'une réponse classique à la pénicilline, il est à peine nécessaire d'augmenter la dose, de réduire l'intervalle entre les injections ou de changer le mode d'administration. Quant aux autres antibiotiques, streptomycine ou bacitracine, leur effet léthal augmente continuellement avec la concentration utilisée, mais le dosage et l'horaire restent liés à la toxicité du médicament. Tout effet bactéricide obtenu en augmentant beaucoup le dosage des antibiotiques à large spectre (auréomycine, terramycine, tétracycline et chloramphénicol) ne se fait sentir que lentement et une fois encore, il faut en considérer la toxicité éventuelle (117).

De temps en temps, il apparaît des cas d'infections staphylococciques, y compris des septicémies, qui ne répondent pas aux doses moyennes de pénicilline. Des expériences faites in vitro ont mis en évidence un organisme résistant ou peu sensible à la pénicilline. Cependant, en donnant d'énormes doses de l'antibiotique (5-20 millions d'unités) par jour, on obtient parfois une guérison clinique (42). Ces cas s'expliquent difficilement. Une fois encore, on doit être sûr d'avoir déterminé le vrai pathogène et la vraie pathologie ou d'avoir écarté toute chance de contamination du spécimen prélevé ou de la culture. Sinon, l'efficacité des plus fortes doses ne s'explique que par une concentration plus active vis-à-vis d'un organisme modérément sensible. S'il fallait, en effet, impliquer un germe résistant, on pourrait envisager que la quantité de pénicilline, sécrétée par

un nombre restreint d'organismes, est encore si négligeable qu'elle peut être neutralisée par de hautes doses de pénicilline.

La pénicilline agit sur le métabolisme cellulaire du germe ; la pénicillinase neutralise directement la pénicilline. Ces deux substances ne rivalisent pas pour s'emparer de la place au sein d'une autre réaction métabolique. C'est pourquoi, la loi d'action des masses n'intervient pas ici. On ne donne pas des doses massives de pénicilline pour faire chavirer une réaction cellulaire d'un côté ou d'un autre (comme le font les sulfamides), mais plutôt pour absorber la pénicillinase sécrétée, tout en gardant assez de réserves pour attaquer le microbe. Ceci est théoriquement possible, surtout lorsque les bactéries sont encore rares dans un tissu. Quand l'infection est bien installée (et ceci, peut n'être qu'une affaire d'heures pour des bactéries à multiplication rapide), la quantité de pénicilline, nécessaire à neutraliser l'enzyme destructeur, peut être bien trop grande pour qu'on puisse la donner assez rapidement et pratiquement, tout en assurant les concentrations stérilisantes qui seront plus tard nécessaires. Aussi, avant que le point de neutralisation théorique que l'on ne connaît pas soit atteint, le patient peut être épuisé et à toute extrémité. On peut de cette façon perdre un temps précieux quand les tests de sensibilité et l'expérience clinique de la maladie ont prouvé qu'un autre antibiotique était peut-être plus actif, plus rapide et d'une application plus aisée. Si l'organisme se montre résistant à tous les antibiotiques majeurs, on peut être forcé à recourir à ce type de thérapeutique, spécialement du fait de la non-toxicité relative de la pénicilline, même à larges doses.

Nous arrivons ainsi à plusieurs principes conducteurs en matière d'antibiothérapie, en général, et de son application aux infections staphylococciques, en particulier.

- I.- Avant de commencer un traitement aux antibiotiques, isoler l'organisme responsable de l'infection, l'identifier et le tester, ou, au moins, prélever des échantillons à étudier.
- II.- Si la thérapie ne peut attendre le résultat des recherches d'identification et de sensibilité, le choix de l'antibiotique à mettre en oeuvre doit être strictement dicté par les manifestations cliniques de l'infection et l'anamnèse du malade. L'antibiothérapie, son histoire et ses résultats, l'incidence de résistance aux différents antibiotiques dans la zone géographique considérée, le siège anatomique de la lésion et son degré de vascularisation, l'ancienneté de la lésion, la concentration, enfin, qu'on peut raisonnablement attendre au niveau de l'infection, autant de facteurs à prendre

en considération avant de choisir un médicament, sa posologie et le rythme de sa distribution. Quand on a obtenu les résultats de laboratoire, on peut être amené alors à utiliser un autre antibiotique, surtout, si l'évolution clinique confirme les indications du laboratoire.

III.-Partir tout de suite avec des doses massives dès le début de l'affection aidera à éviter la résistance du microbe. En effet, des variétés résistantes, productrices de pénicillinase, sont encore relativement rares dans le tissu, de fortes doses administrées tôt peuvent mettre un terme à l'infection. (78, 96, 114).

Si un organisme résistant, sécrétant de la pénicillinase, a eu le temps de s'installer, il est plus sage de chercher un antibiotique plus efficace que d'essayer de forcer les doses de pénicilline dans l'espoir de surmonter une infection résistante établie. Ceci est aussi valable pour les autres antibiotiques.

IV.- Continuer la thérapie pour un certain temps même si les signes et les symptômes ont cessé et faire des contrôles bactériologiques.

V.- Inciser et drainer les tissus et cavités nécrosés, suppurants et fluctuants (exception faite des régions comme les lèvres et le nez qui peuvent ouvrir la voie à des embolies bactérielles dangereuses). Le débridement par des enzymes (streptokinase, streptodornase, trypsine) liquéfiant le pus et le tissu nécrotique, peut être d'une aide considérable pour augmenter la diffusion d'antibiotiques dans des cas tels que l'empyème cloisonné. Des antiseptiques locaux et des pommades aux antibiotiques (la bacitracine, par ex.) peuvent être des agents thérapeutiques de grand secours, dans les infections pyodermiques.

VI.- Limiter autant que possible le séjour du malade à l'hôpital (milieu contenant des organismes résistants en grande proportion et présentant un danger d'infection croisé), dans la mesure où cela est compatible avec l'état clinique du malade et les contrôles bactériologiques. L'application de l'asepsie doit suivre rigoureusement ces principes théoriques. Autant dire qu'il faut insister sur l'entraînement et l'éducation du personnel et des patients.

A titre de comparaison, il est intéressant de revenir une fois de plus 50 ans en arrière.

"En tout premier lieu, il est nécessaire d'opérer une complète stérilisation des tissus, ceci dans un temps très court par un traitement énergique (Dose stérilisante d'Ehrlich). Il faut éviter spécialement l'administration initiale de petites doses, souvent répétées par la suite et augmentées progressivement. De cette façon, des souches chimio-résistantes sont susceptibles de se développer.

"Quand la mort survient en dépit d'un traitement intensif, il faut probablement en accuser le fait que, même à doses extrêmes, le médicament n'est pas assez efficace et que des souches résistantes ont pris de l'extension.

"En second lieu, là où le traitement par l'atoxyl est impuissant, il faut tester la résistance des trypanosomes à cette substance sur l'animal.

"La présence d'une souche résistante serait l'indication pour l'administration immédiate d'un agent trypanocide d'un type différent. Est particulièrement recommandable le traitement combiné dès le début, tout en soulignant l'importance des doses les plus grandes possibles des agents les plus efficaces des différents groupes".

Browning, C.H. (22)
Ehrlich, P. (57) 1907

On a exploré la possibilité d'éviter ou de reculer l'apparition de souches résistantes en utilisant une combinaison d'antibiotiques. Des recherches effectuées en clinique et in vitro ont abouti à la division des antibiotiques en deux groupes (37, 78, 81, 97, 129).

Groupe I : pénicilline, streptomycine, néomycine, bacitracine.

Groupe II : chloramphénicol, auréomycine, terramycine, tétracycline, érythromycine, carbomycine.

Les éléments du groupe I sont souvent synergiques au moins indifférents et jamais antagonistes les uns par rapport aux autres. Dans le groupe II, ils ne sont ni synergiques ni antagonistes, mais peuvent présenter des effets additifs simples. Une combinaison du groupe I et du groupe II peut cependant manifester un antagonisme.

L'explication de cet antagonisme réside en ceci que, dans le groupe I, les antibiotiques sont bactéricides et agissent sur des cellules en train de se multiplier, produisant

alors la mort et la lyse cellulaire, tandis que les antibiotiques du groupe II causent uniquement l'arrêt de la multiplication bactérielle (16). C'est pourquoi, les concentrations convenables du groupe II, qui mettent obstacle à cette multiplication, une fois combinées à des éléments du groupe I, dont l'action porte seulement sur des cellules en voie de division, peuvent donner paradoxalement un résultat plus faible que si la pénicilline, par exemple, était employée seule.

L'érythromycine et la carbomycine agissent de façon similaire au groupe II du moins in vitro ; lorsque ajoutées au groupe II, leur effet n'est pas meilleur que celui qu'on obtiendrait en augmentant la concentration de l'une ou de l'autre. Avec la pénicilline, ces deux substances peuvent avoir un effet antagoniste.

La sélection de ces deux groupes a été, en grande partie, le produit de recherches de laboratoire et il arrive que des observations cliniques contredisent cette affirmation selon laquelle il existerait un synergisme au sein du groupe I, dans le groupe II, un simple effet additif et, enfin, un antagonisme entre l'un et l'autre groupe (4, 5, 37). Différents auteurs ont trouvé que, contrairement aux indications du laboratoire, les combinaisons d'antibiotiques à large spectre et de pénicilline donnent cliniquement de bons résultats (4, 5, 6, 9). Le phénomène de l'antagonisme dépend, lui aussi, du dosage des médicaments respectifs (45, 37). Avec des doses adéquates de pénicilline administrée une heure avant la prise de l'antibiotique du second groupe, on ne doit pas obtenir ce phénomène dans les expériences de laboratoire sur les souris. Si les médicaments du groupe II sont prescrits par doses massives dans leur combinaison avec la pénicilline, on ne constate pas d'antagonisme expérimentalement (4, 5). C'est pourquoi, on peut recommander, en combinant le groupe I et le groupe II de donner de préférence ce dernier quelque temps après le premier et en quantité convenable, de sorte que l'action s'approche de celle d'un bactéricide. De larges doses d'antibiotiques du groupe II peuvent exercer quelque effet bactéricide, même si des microorganismes échappent habituellement à la mort (37), mais leur effet toxique éventuel limite malheureusement un surdosage. La sensibilité du microorganisme est aussi un facteur à ne pas négliger (63). Si la souche est résistante à l'un des antibiotiques mis en jeu dans la combinaison, celui-ci cesse d'être opérant dans la réaction. La possibilité d'un synergisme ou d'un antagonisme ne se présenterait pas, alors, et le développement de la résistance ne serait pas contrecarré (63). C'est pourquoi, le clinicien devrait demander un antibiogramme et être au courant des mécanismes d'action des antibiotiques avant de les combiner sans discrimination.

Une discussion sur la thérapeutique ne serait pas complète si l'on ne tenait pas compte du mécanisme de défense humorale de l'hôte. Des expériences sur la souris ont montré qu'il existe une diminution significative dans le nombre des organismes survivants atteints par la pénicilline, même quand elle n'est plus en concentration suffisante et jusqu'à ce que les bactéries aient récupéré assez pour multiplier à nouveau (48, 50).

Chez les souris non-immunisées, les streptocoques survivants du groupe A se développent régulièrement et causent une infection fatale. Chez les animaux partiellement immunisés, une petite portion normalement curative suffit à réduire la population bactérienne à un niveau où l'hôte peut la vaincre par lui-même, sans l'appui de la pénicilline. Les moyens défensifs de l'hôte et l'action bactéricide du médicament agissent de façon indépendante, mais supplémentaire dans la cure de l'animal immunisé.

On a beaucoup écrit sur l'effet de la malnutrition et de l'hypoprotéïnémie en relation avec la formation d'anticorps et la résistance à l'infection. Dans ce domaine, Cannon et ses collaborateurs (25, 26, 27, 28) ont accompli sur l'animal des expériences classiques. Mais des travaux plus récents et des statistiques établies pendant la deuxième guerre mondiale n'ont pas montré une relation si nette chez l'homme (82). Les maladies compagnes habituelles des états de guerre, le typhus, la dysenterie et la fièvre typhoïde, sont dues surtout à des conditions de vie misérables, au manque d'hygiène, à la pauvreté des logements, à la promiscuité et à la consommation de nourriture inaccoutumée et grossière. Durant la deuxième guerre mondiale, les maladies infectieuses graves n'ont pas été fréquentes, excepté là où le contrôle sanitaire était négligé. Les troupes d'occupation américaines, en 1946, ont été atteintes d'une grave épidémie de dysenterie, au même titre que la population mal nourrie. Dans des expériences suivies de sous-alimentation, subies par des volontaires, aucune diarrhée ne survint tant que la propreté et la qualité de la nourriture ont été rigoureusement contrôlées. On donne communément un régime riche en protéines aux malades souffrant d'infections sévères, afin d'augmenter leurs moyens de défense. Cependant, il est rare de voir une déficience purement protéinique dans un déficit général de calories et de vitamines. S'il existe un important déficit calorique, les protéines ont tendance à être brûlées comme combustible à la place des graisses et des hydrocarbures et ne sont pas embrigadées dans le mécanisme humoral de défense (82).

La preuve a été faite que la formation normale d'anticorps se poursuit même en présence de réserves protéiniques insuffisantes. On a sélectionné, dans un travail (8), 25 patients, tous très sévèrement atteints de maladie prolongée,

avec perte de poids progressive allant jusqu'à 40 %. Les maladies impliquées étaient, par exemple : le myélome multiple, le carcinome, le sarcome, la cirrhose avec ascite, etc. Tous ces gens étaient donc appauvris en matières nutritives, des hypoprotéiniques. Beaucoup d'entre ces patients moururent peu après la fin de cette étude. La réaction anamnesticque au toxoïde diphtérique purifié fut déterminée chez des individus Schick négatifs (malades et contrôles sains vaccinés). D'après les résultats (taux d'anticorps), il semble qu'il y a peu de différence dans le degré de synthèse des anticorps, entre les patients amaigris et les adultes sains du groupe de contrôle. La production d'anticorps n'est pas en relation avec l'âge, le niveau initial d'anticorps, l'albumine totale du sérum ou le niveau de sérum globuline. Dans une investigation du même genre (10), l'auteur n'a trouvé aucune différence significative dans la phagocytose des staphylocoques par les leucocytes obtenue dans l'un et l'autre groupes. Un malade peut posséder un nombre normal de neutrophiles viables, après une famine prolongée et la phagocytose peut ne pas être liée aux niveaux protéiniques du sérum, à la masse totale des globules rouges ou à l'âge du patient.

Si le problème ne s'est pas révélé être celui d'un changement quantitatif des protéines, des études modernes, mettant en oeuvre l'électrophorèse du sérum, l'ont prouvé être un mécanisme qualitatif. En 1952, Bruton (23) décrit le cas d'un garçon de 8 ans souffrant d'attaques multiples d'infection pneumococciques. L'incapacité à fabriquer des anticorps circulants, pour une série d'antigènes, oriente le médecin vers une électrophorèse qui révèle un syndrome d'agammaglobulinémie. Ce défaut peut être, soit congénital ou primaire, soit acquis ou secondaire, (58,80).

Si le défaut est congénital, il s'agit d'un enfant mâle et, il semble être déterminé génétiquement comme un caractère récessif lié au sexe. Les enfants atteints souffrent depuis leur plus tendre enfance de pyodermites répétées, de conjonctivites, d'infections respiratoires et méningées. Il existe chez eux une incapacité à synthétiser les gammaglobulines. On peut supposer l'existence de cette condition, par l'absence, dans le sérum, d'isohémoagglutinines pour des groupes sanguins appropriés et, par le maintien d'un Schick test positif après une immunisation convenable. Le type acquis d'agammaglobulinémie ou d'hypogammaglobulinémie peut apparaître dans l'un et l'autre sexe à n'importe quel âge. Il connaît de multiples causes : infection grave ou conditions néoplasiques du système lymphoïde (réticulo-endothélial), par exemple. Les patients atteints peuvent présenter une pneumonie récurrente et une bronchiectasie grave. L'examen post-mortem montre, le plus souvent, un manque de formation des follicules secondaires et de différenciation des cellules plasmiques après stimulation antigénique qui peuvent être le lieu de fabrication d'anticorps.

C'est bien la preuve qu'il s'agit d'un défaut qualitatif dans la formation d'un composant protéinique particulier. Des taux et des échanges protéiniques normaux peuvent parfaitement s'accompagner de l'absence totale de gammaglobuline. Inversement, un niveau adéquat de gammaglobuline et une stimulation d'anticorps peuvent être présents chez un patient qui manque, d'autre part, de réserves protéiniques. Dans le cas d'infections récurrentes, pyodermiques, respiratoires, etc., une électrophorèse du plasma s'impose ainsi que les tests d'antigènes indispensables (diphthérie, réponse à la vaccination typhoïde, recherche d'isohémoagglutinines, etc.). Il est important de reconnaître de bonne heure ce syndrome, car l'administration de gammaglobuline est un remède efficace, surtout dans le type congénital.

On discute fermement aujourd'hui de l'usage prophylactique des antibiotiques. Les accidents provoqués par les antibiotiques, les surinfections dues à la substitution de flores bactériennes et le syndrome d'entérococolite pseudo-membraneuse, Rentchnick (117) les a commentés en une discussion approfondie et savante. Une analyse, par d'autres auteurs (134), portant sur 3095 cas d'infections de toutes sortes, traités par les antibiotiques, a fait surgir quelques observations intéressantes. La fréquence des surinfections dans les cas de poliomyélite respiratoire, traités prophylactiquement par les antibiotiques, s'est révélée 7 fois supérieure à celle qu'on a observée dans le groupe tout entier (les 3095 cas). La fréquence d'infections secondaires au cours de la rougeole, traitée prophylactiquement dès le début de la maladie par les antibiotiques était 16 fois plus élevée que celle trouvée dans le groupe tout entier. Les organismes impliqués dans l'infection secondaire n'ont pas présenté une sensibilité particulière aux antibiotiques auxquels ils ont été soumis. L'infection secondaire est moins fréquemment apparue, quand on a administré la pénicilline. La surinfection a tendance à se produire avec une grande fréquence, 4 à 5 jours après l'institution de la chimiothérapie. Des contrôles bactériologiques répétés seraient ainsi d'une aide précieuse, en détectant rapidement l'altération de la flore bactérienne et la nécessité éventuelle d'un nouveau traitement.

La surinfection s'est montrée trois fois plus fréquente chez les enfants en dessous de 3 ans, atteints de pneumonie, que chez les enfants de 4 ans et davantage et 5 fois supérieure à l'incidence de surinfection dans le groupe d'enfants plus jeunes, traités pour une otite moyenne. En l'absence de chimiothérapie, des maladies comme la rougeole et la coqueluche peuvent se compliquer de pneumonie, dont les bactéries responsables sont le streptocoque bêta-hémolytique et le pneumocoque. Ces cas se traitent plus facilement que ceux dus au P. vul-

garis, Ps. aëruginas, le Staphylocoque doré résistant ou le K. pneumoniae, qu'on observe après l'administration prophylactique d'antibiotiques.

S'il est difficile, dans certaines circonstances, de renoncer à une chimiothérapie, il faut certainement préférer alors les sulfamidés modernes aux antibiotiques à large spectre. Les sulfamidés combattent, tout à fait bien, le groupe des streptocoques A hémolytique qui est si redoutable chez le jeune. De plus, des contrôles bactériologiques ultérieurs indiqueront tout changement désirable de la thérapeutique. Il est important de rassembler des indications précises avant de prescrire des antibiotiques et il faut réserver leur administration prophylactique aux situations dans lesquelles ils se sont montrés de réelle valeur (par exemple, dans la prévention d'attaques récurrentes de rhumatisme articulaire aigu). La chimioprophylaxie peut n'être que de peu d'utilité dans d'autres cas et même compromettre le traitement des complications plus sérieuses qui découlent de leur application.

Les cas suivants représentent la meilleure illustration des points de discussion soulevés dans ce travail.

Observation M.G.-

Un enfant de dix mois, de sexe féminin, dont l'anamnèse ne révèle rien d'anormal, entre le 12.XI.1953 à la Clinique Infantile Universitaire de Genève (Prof. Gautier). Il se plaint principalement de furonculose du cuir chevelu et du tronc. Les jours suivants, la furonculose s'étend à l'abdomen et à la face antérieure des cuisses. Une adénite suppurante suboccipitale gauche et un gros furoncle suboccipital gauche se développent. Leucocytes : 13.900 dont 9.0% de non-segmentés neutrophiles et 48.0% segmentés, éosinophiles 4.0%, monocytes 3.5 %, lymphocytes 35.0%, plasmocytes 0.5 %. Tout le reste est en ordre et l'enfant reste afebrile jusqu'au 22.XI où la température monte à 37,8 C. Le jour suivant, un drainage profond ramène à la surface un pus vert contenant, d'après le laboratoire, des staphylocoques dorés. On irrigue la lésion avec du liquide de Dakin et on applique localement une pommade à la bacitracine. Le matin du 27.XI, la plaie s'est refermée et la patiente est afebrile. Plus tard, le même jour, la température s'élève brusquement à 39,5°, puis tombe à 35,6°, pour atteindre, le lendemain seulement, le 28.XI, 38,9°. On découvre un ganglion occipital droit tuméfié, on donne de l'érythromycine (Erythrocin Abbott) à dose de 150 mg. le 30.XI, puis 50 mg. par jour les trois jours suivants. Le ganglion tuméfié rétrocede rapidement et l'enfant redevient afebrile et sort le 5. XII.1953.

Elle revient cependant à la clinique deux jours plus tard, afebrile, mais se plaignant de douleurs à la palpation de la jambe droite. Il existe encore trois petits furoncles dans la région occipitale et plusieurs pustules sur le tronc. On découvre une tuméfaction sensible dans le tiers inférieur de la jambe droite qui se tient repliée sur la cuisse, alors que celle-ci est à moitié fléchie sur l'abdomen. La tuméfaction est chaude et douloureuse, mais non pas rouge et le diamètre de la jambe droite, 8 cm. au-dessous de l'interligne articulaire, mesure 16 cm., tandis que celui de la jambe gauche est de 15 cm. A la radiographie, faite le 7.XII, la structure osseuse est normale dans la zone tuméfiée. Le jour suivant, on prélève sur les furoncles de nombreux échantillons que l'on envoie au laboratoire pour identification et recherche de la sensibilité. La formule sanguine du 8.XII : leucos. 12.000, neut. seg. 37 %, non seg. 7 %, éosinophiles 2 %, basophiles 0, monocytes 47 %, lymphocytes 47 %, plasmocytes 1 % ; le 11.XII : Hb. 68 %, GL. rouges 4.300.000, Icterus Index 0,73. L'enfant reste afebrile. Le 14.XII, la tuméfaction se situe exactement au niveau de la face interne de la cheville droite. 16.XII : VS. à 32/53/102. 17.XII : l'image radiographique du tibia plaide en faveur d'une ostéomyélite (carie osseuse de l'extrémité inférieure du tibia droit). On s'interroge sur l'instauration d'une pénicillino-thérapie constante par voie intra-veineuse (10 millions d'unités par jour). Les études bactériologiques mettent en évidence un staphylocoque doré, sensible à l'érythromycine, le chloramphénicol, la streptomycine et la bacitracine et résistant à la pénicilline, l'auroéomycine, la terramycine et les sulfamidés. Formule sanguine : Hb. 72 %, GR. 4.870.000, IC. 0,75, gl. bl. 10.000, neut. seg. 12 %, non seg. 5 %, éosinophiles 5 %, basophiles 10 %, lymphos. 71 %, plasmocytes 1 %.

Le 18.XII, on débute avec 200 mg. par jour d'érythromycine au lieu de la pénicilline intraveineuse, proposée antérieurement. L'hémoculture montre à ce moment des staphylocoques dorés. Le 21.XII, sous érythromycine, la tuméfaction a beaucoup diminué et la région est moins douloureuse à la palpation. 24.XII : VS. 8/22/78. 29.XII : la mobilisation indolore de la jambe est possible. VS. 4/10/57. 5.1.54 : arrêt de l'érythromycine (après 23 jours à 200 mg. par jour). A la radio, "toute la région épiphysaire du tibia inférieur présente une réorganisation trabéculaire. Il s'agit d'un processus de réparation". 7.1.54 : formule sanguine : Hb. 75 %, GR. 4.680.000, IC. 0,80, leucos. 9.700, neut. seg. 19 %, non seg. 5 %, éosinophiles 9 %, basophiles 0 %, monocytes 4 %, lymphocytes 61 %, plasmocytes 1 %. 8.1.54 : l'hémoculture est stérile. 14.1.54, leucos. 8.350. 20.1.54 : VS. 4/9/48. 21.1.54, sortie.

* * * * *

Ce cas nous intéresse pour plusieurs raisons. Durant le premier séjour à l'hôpital, montée inexplicable de la température à 39,5° C. suivie, le jour suivant, d'une chute à 35,6°, puis d'une élévation à 38,9°. Rétrospectivement, on peut penser qu'il s'agissait d'une poussée de dissémination d'embolies septiques. S'il en est ainsi, la première courte période de traitement à l'érythromycine n'a certainement pas été suffisante pour stériliser complètement l'infection. Les organismes résistants ont pu récupérer et se remultiplier et le malade revient deux jours plus tard pour des douleurs à la jambe droite, à l'hôpital, mais est afebrile cette fois. Cette condition inhabituelle pose le problème de diagnostic suivant : S'agit-il d'un simple abcès ou d'une ostéomyélite ? On effectue les recherches bactériologiques qui s'imposaient : prélèvement d'échantillons dans les furoncles, hémo-cultures et tests de sensibilité. L'antibiogramme fit gagner du temps en permettant, vu la pénicillino-résistance du microorganisme, de repousser le projet d'instillation intra-veineuse de larges doses de pénicilline. Si un antibiogramme avait été établi, lors du premier séjour déjà, le traitement aurait pu commencer plus tôt. Rappelons qu'une radiographie, dans un cas supposé d'ostéomyélite ne révèle aucun changement dans la structure osseuse pendant les deux semaines qui suivent la première atteinte de l'os. Cependant, guidé par l'examen bactériologique et les épreuves de sensibilité, le traitement fut instauré à temps, en doses suffisamment généreuses pour être efficaces et on obtint une guérison complète sans recourir à la chirurgie et en évitant des séquelles importantes.

Observation F.M.-

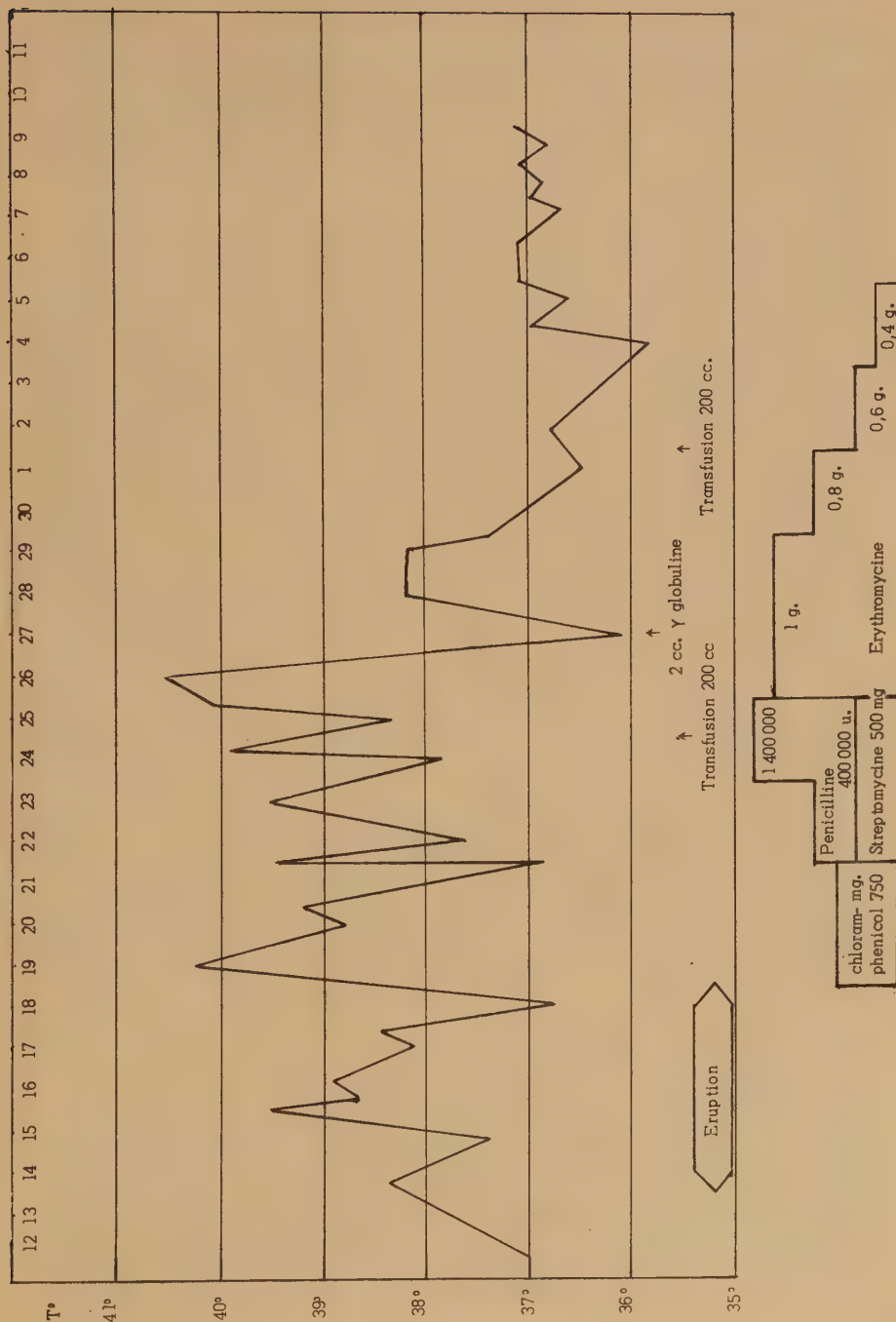
Un enfant prématuré, de sexe mâle, pesant 1.600 grammes, né deux mois avant terme, entre à la Clinique des Nourrissons (Dir. Dr Martin du Pan, Genève), immédiatement après sa naissance, le 19.1.55. L'enfant présente tous les signes de prématurité et il respire sans difficulté, crie avec énergie, se nourrit bien et paraît en bonne condition générale. On le place dans un incubateur. Le 2.II.55, une furunculose se déclare qui couvre le cuir chevelu et descend jusqu'aux épaules. Traitement local : merphène. Amélioration, puis apparition de nouveaux furoncles. 21.II, la température monte à 37,8°. Gl. bl. 25.000. Pénicilline 50.000 unités, deux fois par jour, chaque jour jusqu'au 28.II. Le 22.II, transfusion de 30 cc. de sang. Amélioration lente. L'enfant s'est, entre temps, bien alimenté et a gagné du poids régulièrement. A partir du 9.III, l'enfant se nourrit mal, sans appétit et, les jours suivants, devient apathique et somnolent. Il crie quand on lui soulève les jambes. Le 16.III,

on remarque un abcès dans la partie inférieure gauche du dos. On l'incise et une grande quantité de pus jaune et épais s'en écoule. On prélève un échantillon pour examen bactériologique. On lave la plaie avec une solution contenant de la pénicilline et de la streptomycine et on place un drain. Traitement : transfusion de sang de 50 cc., érythromycine ("Erythrocin Abbott") 30 mg. 2 fois par jour. L'enfant semble reposé, s'alimente bien, dort paisiblement. Formule sanguine : Hb. 55 %, GR. 3.810.000, gl.bl. 24.000. 17.III, érythromycine 75 mg. par jour. 18.III, gl.bl. 23.800. L'examen bactériologique du pus provenant de l'abcès, montre du staphylocoque doré, très sensible à l'érythromycine, sensible au chloramphénicol et à la bacitracine, peu sensible à la streptomycine, auréomycine et terramycine et pas du tout à la pénicilline. On continue l'érythromycine à raison de 50 mg. par jour jusqu'au 22.III où la plaie est en bonne voie de guérison et de cicatrisation. On prolonge l'application d'une pommade à la bacitracine. 23.III, formule sanguine : Hb. 55 %, gl.bl. 17.000, polynucléaires 42 %, lymphocytes 40 %, mononucléaires 6 %, éosinophiles 2 %. 16.III, transfusion de 50 cc. de sang; 2.V.55, l'enfant se porte bien, a de bonnes couleurs; Hb. 80 %, poids 3,5 kg. Depuis l'incision de l'abcès et l'administration d'érythromycine, l'enfant n'a souffert d'aucun nouvel accident infectieux.

* * * * *

Ce cas illustre quels moyens sont propres à sélectionner rapidement le traitement correct d'une infection récidivante, selon les manifestations cliniques et les examens bactériologiques. La furonculose paraît avoir été nettoyée, quoique lentement, par la pénicilline, mais le traitement local par des antiseptiques aurait pu être la thérapie la plus efficace dans ce cas. Ou bien, la pénicilline aurait pu se montrer morbido-statique en enrayant une éventuelle septicémie généralisée, mais elle était incapable d'atteindre la lésion locale, en concentration suffisante, pour la stériliser. Le mécanisme de défense de l'hôte aurait pu être lui aussi inefficace et un autre enfant aurait pu vaincre l'infection et éviter l'abcès consécutif. En présence d'un abcès qui se forme et d'un premier essai trop lent avec de la pénicilline, on a introduit un nouvel antibiotique, l'érythromycine, et pratiqué l'incision et le drainage de l'abcès. Le laboratoire a confirmé l'efficacité de l'érythromycine et la résistance du germe à la pénicilline. Ici, la combinaison d'un antibiotique de choix avec le drainage chirurgical a eu vite raison d'une infection qui aurait pu avoir de sérieuses répercussions sur la vie d'un enfant prématuré.

OBSERVATION R. B. ♂ 5 ans (figure 4).



Observation R.B. (voir fig. 4).-

Un garçon de 5 ans (cas du Dr R. Martin du Pan, Genève), présentant une anamnèse sans particularité, est traité à domicile pour une rougeole avec pharyngite et toux. Le 19. XI.53, alors qu'il semblait guéri de sa rougeole, la température s'élève brusquement à 40,3°. L'enfant est très fatigué et se plaint de douleurs abdominales intenses, en coliques. Sa respiration est superficielle et difficile, mais l'auscultation est normale. Le pouls est rapide et faible. Nausées. Traitement : suppositoires de chloramphénicol 750 mg. par jour. Les jours suivants, l'enfant est toujours faible et anorexique. La température monte à 39,5°. Un examen révèle une matité à la percussion le long du bord paravertébral gauche : à l'auscultation, diminution du murmure vésiculaire du poumon droit. Une radiographie montre une pneumonie centrale droite. Formule sanguine : gl.bl. 17.200, neut. seg. 41 %, non seg. 36 %, éosinophiles 1 %, monocytes 8 %, lymphocytes 13 %. Le 22.XI, le chloramphénicol, qui manque, est remplacé par 400.000 unités par jour de pénicilline IM à laquelle on ajoute 500 mg. de streptomycine, par jour. La température baisse à 37,8°, mais remonte le lendemain et oscille entre 38,0 et 39,5°. L'enfant ne mange et ne dort plus. La respiration est superficielle et laborieuse. Addition de 1.000.000 d'unités de pénicilline par jour à la dose précédente. Le 25.XI, la fièvre descend à 37,7° et la respiration est un peu plus aisée. Transfusion de 200 cc. de sang. On entend des râles sous-crépitaux au-dessus de la région moyenne du poumon. A nouveau, l'enfant est apathique et ne présente aucun péristaltisme sans l'utilisation d'enémas. Une radiographie montre une pneumonie centrale droite et une infiltration de la plèvre à gauche. Le 26.XI, la température rectale atteint 40,5°. La respiration est très superficielle, le pouls faible, la langue rôtie. Les prélèvements faits dans la gorge ne présentent pas d'organismes. La toux est irritative et non productive. On cesse la pénicilline et la streptomycine et l'on commence 1 gr. d'érythromycine ("Erythrocin Abbott") par jour. Au cours du jour suivant, la température tombe à 36,0° et l'enfant passe une bonne nuit, mais reste très fatigué et faible. Le 28. XI, la température remonte à 38,2°, mais la respiration est bonne et l'on continue l'érythromycine à 1 gr. par jour. On injecte 2 cc. de gammaglobuline. Formule sanguine : gl.bl. 24.300, neut. seg. 68 %, non seg. 12 %, monocytes 4 %, lymphocytes 26 %. Durant les jours suivants, la température reste normale, la toux est plus facile, les râles s'effacent, le murmure vésiculaire réapparaît, la percussion est normale, la respiration facile et le pouls régulier et bien frappé. L'enfant mange et boit. La bouche n'est plus sèche. Transfusion de 100 cc. de sang le 4.12.53. On continue l'érythromycine jusqu'au 7.XII.53 où l'enfant peut sortir du lit. (Posologie de l'érythromycine : 4 jours à 1. gr. par

jour ; 2 jours à 800 mg. par jour, deux jours à 600 mg. par jour; deux jours à 400 mg. par jour, ce qui fait un total de 7,6 gr. en dix jours). Au cours du 10.XII.53, l'enfant se lève une grande partie de la journée. Formule sanguine : gl.bl. 9.000, neut seg. 54 %, non seg. 6 %, monocytes 9 %, basophiles 1 %, lymphocytes 1 %, plasmocytes 1 %.

* * * * *

Dans ce cas, il s'agit d'une pneumonie compliquant une rougeole, chez un enfant de 5 ans réfractaire au traitement par trois des antibiotiques les plus usuels, (chloramphénicol trois jours à 750 mg. pro die, pénicilline deux jours à 400.000 unités par jour, deux jours à 1.400.000 d'unités par jour, streptomycine 4 jours 400.000 unités par jour). Les cultures de spécimens pharyngés se sont montrées malheureusement négatives, du fait, peut-être, d'une stérilisation antérieure de la flore prélevée et l'absence d'une toux productive. Le clinicien n'a plus alors que la ressource de guider son traitement d'après l'état clinique du patient et ses connaissances sur les acquisitions les plus récentes de l'antibiothérapie. La persistance d'un état clinique grave, en dépit d'un traitement antibiotique énergique, indiquait la présence possible d'un germe résistant. Le chloramphénicol, la streptomycine et la pénicilline, aux doses importantes où elles ont été administrées, auraient dû, vraisemblablement, maîtriser les organismes gram positif et gram négatif qui causent, le plus souvent, une pneumonie compliquant la rougeole. La réponse rapide et durable à l'érythromycine mène à croire qu'un staphylocoque résistant était impliqué dans ce cas. Il sied de noter également le bon effet apparent de la gammaglobuline.

Par bonheur, la plupart des staphylocoques sont encore sensibles à l'érythromycine, mais, le problème fondamental n'en demeure pas moins : il est possible que des patients contractent des infections résistantes à tous les antibiotiques majeurs, y compris, avec le temps et l'usage intensif, à l'érythromycine (voir fig. 2 ≠ cas 1 groupe C).

IV.- L'avenir.-

S'il est vrai que nous sommes engagés dans une course aux armements avec les staphylocoques, nous devons explorer chaque issue pour gagner, haut la main, cette guerre plutôt chaude. Jusqu'à présent, la Nature a montré son habileté à produire des souches qui savaient rendre nos antibiotiques inefficaces. Notre problème a été de trouver de nouveaux antibiotiques auxquels, au moins au début, les microbes sont sensibles. Dans

l'introduction, nous avons parlé des mécanismes métaboliques par mutations et hérédité-DNA, qui rendent les souches résistantes. A ceci, nous n'avons pas encore de réponse. Il est, en effet, décourageant de voir l'une de nos armes les plus puissantes et les plus inoffensives (quant à ses effets toxiques), la pénicilline, si inutile face aux staphylocoques. Cesser son application pour la reprendre plus tard, n'est qu'un palliatif. Le remède serait de combattre la résistance sur son propre terrain, sa base métabolique enzymatique.

Nous possédons de nombreux exemples d'antagonisme biochimique. Le PABA (acide paraaminobenzoïque) et les sulfamidés ont à peu près la même structure. Ces deux composés entrent en compétition pour se fixer, au cours d'une réaction enzymatique sur les bactéries. Cette rivalité obéit à la loi d'action des masses. C'est-à-dire que le degré d'inhibition bactérienne est déterminé par le rapport de concentration des deux substances. En concentration suffisante, les sulfamidés pénètrent dans la réaction à la place du PABA. Mais, quoique de même structure moléculaire, ils sont suffisamment différents pour que la réaction ne se produise pas. C'est par là qu'ils exercent un effet bactériostatique. Les staphylocoques sulfamido-résistants combattent ce phénomène en produisant de grandes quantités de PABA qui inhibent l'agent chimiothérapeutique. L'utilisation du BAL (British Anti-Lewisite) comme antidote au gaz de guerre arseniqué et aux empoisonnements par les métaux lourds, est fondée sur le même principe, la compétition entre l'antidote et les poisons pour occuper les groupes - SH de l'enzyme pyruvique dans le corps (73). Les antagonistes de l'acide folique ont trouvé leur emploi dans le traitement des leucémies, de même que le 6-mercaptopurine, antagoniste de la production d'acide nucléique (38). Le probénécide (Bénévide) sert à inhiber l'excrétion de pénicilline par le rein. La Caronamide et l'acide para-aminohypurique ont été également mis en oeuvre dans des buts semblables (60). Un inhibiteur de l'anhydrase carbonique a été utilisé comme diurétique (89). La liste est longue aujourd'hui des antagonistes biochimiques employés en clinique.

La pénicillinase, sécrétée par les staphylocoques résistant à la pénicilline, inactive celle-ci. Espérons qu'avec le temps, on trouvera un composé qui, similaire à la pénicilline quant à sa structure moléculaire, combattrait pour prendre la première place dans la réaction pénicillinase - pénicilline et laissera ainsi l'antibiotique libre d'agir contre les bactéries. Cette substance pourrait être prescrite avant ou pendant l'administration de pénicilline, comme il arrive pour le probénécide. Mais la possibilité demeure que des mutants staphylococques, rares encore, possèdent la faculté de "timere Danaos et dona ferentes" qui déjouera, une fois de plus, cette dernière ruse thérapeutique.

RESUME

Nous avons exposé les mécanismes héréditaires et métaboliques de la cellule, impliqués dans la production de la résistance antibiotique. La preuve a été faite que la résistance est due à des mutants, d'apparition spontanée, et qui possèdent la propriété de résister à un antibiotique. Celui-ci détruit les souches sensibles, dans une région géographique particulière et permet ainsi aux cellules résistantes de multiplier et de prédominer parmi les éléments de la population bactérienne. Dans les cas de pénicillino-résistance, un enzyme, la pénicillinase (inactivant cet antibiotique) est produite, on l'a démontré, par les staphylocoques.

Dans nos séries de souches, nous avons trouvé, chez les staphylocoques, une très forte résistance vis-à-vis de tous les antibiotiques employés en abondance pendant une période de temps prolongée. Nous avons essayé d'établir des corrélations entre les tests de sensibilité, effectués au laboratoire, et les manifestations cliniques. Il découle de ces recherches différents problèmes que nous avons examinés. Nous avons présenté des cas qui illustrent les principes de l'antibiothérapie et soulignent l'intérêt de l'identification bactériologique et des épreuves de sensibilité. Des statistiques fournies par les centres hospitaliers les plus importants du monde entier, confirment ces résultats. Nous avons discuté le problème de la résistance décelée à l'hôpital parmi le personnel et les patients et la dispersion épidémiologique de cette résistance dans la population saine. Nous avons fait des recommandations pour le traitement des infections staphylococciques d'après la physiopathologie des affections, les mécanismes d'action des antibiotiques et les moyens de retarder ou de réduire la résistance aux antibiotiques. Nous avons examiné l'effet des troubles du mécanisme de défense chez l'hôte et passé en revue les syndromes de l'agammaglobulinémie et de l'hypoglobulinémie dans leurs deux formes congéni-

tale et acquise. Nous avons mentionné le danger qu'il y a à employer des antibiotiques sans indication précise. Enfin, nous avons suggéré la possibilité d'introduire de nouveaux adjuvants dans l'arsenal thérapeutique actuel pour combattre la résistance bactérienne à l'antibiothérapie.

SUMMARY

We have discussed the hereditary and cellular metabolic mechanisms involved in the production of antibiotic resistance. The evidence is presented that resistance is due to spontaneously appearing mutants possessing the property of resisting an antibiotic which kills off the sensitive strains in a particular area permitting the resistant cells to grow and become the dominant members of the bacterial population. In the case of penicillin resistance, an enzyme penicillinase, which inactivates the antibiotic, has been found to be produced by staphylococci.

High levels of resistance of staphylococci to all antibiotics widely and greatly employed for a prolonged period of time were found in our series of isolated strains. Statistics from major hospital centers from all over the world confirmed these findings.

Correlations were attempted between the laboratory sensitivity tests and the clinical results in our series of cases. The various problems and difficulties in performing this were noted. Illustrative cases were presented to demonstrate the principles of antibiotic therapy and to show the value of proper bacteriological identification and sensitivity studies. The problem of resistance as found in the hospital among patients and staff members and the epidemiological spread to the outside healthy population was discussed. Recommendations for the treatment of staphylococcal infections were made based on pathological physiology, the mechanisms of antibiotic action and the means of delaying or reducing antibiotic resistance. The effect of defects in the host's humoral defense mechanism was examined and the syndromes of congenital and acquired agammaglobulinemia and hypoglobulinemia reviewed. The dangers of employing antibiotics without precise indications were mentioned and the possibility of new adjuvants to antibiotic therapy to combat resistance was suggested.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Abraham, E.P. et al. : Further observations on penicillin. Lancet, 2 : 177, 1941.
- 2.- Abraham, E.P. and Chain, E. : An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature, 146 : 837, 1940.
- 3.- Administration de l'Hôpital Cantonal de Genève.
- 4.- Alexander, H.E. : Prevention of emergence of resistance. "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance" (Antibiotics and Children's Diseases), Centre International de l'Enfance, Réunions et Conférences, 3 : 197-200, Paris, 1952.
- 5.- Ibid. : Guides to optimal therapy in pyogenic meningitis. pp. 23-26.
- 6.- Altmeier, W.A., Culbertson, W.R., Sherman, R., Cole, W., Elstun, W. and Fultz, C. : Critical reevaluation of antibiotic therapy in surgery. J.A.M.A., 157 : 305-309, 1955.
- 7.- Avery, O.T., Macleod, C.M. and McCarty, M. : Pneumococci transforming principle. J. Exptl. Med. 79 : 137-157, 1944.
- 8.- Balch, H. : Relation of nutritional deficiency in man to antibody production. J. Immunol. 64 : 397-410, 1950.
- 9.- idem : Antibiotic therapy in urinary tract infections. Mil. Surgeon, 115 : 419-426, 1954.
- 10.- Balch, H. and Spencer, M. : Phagocytosis by human leucocytes. II. Relation of nutritional deficiency in man to phagocytosis. J. Clin. Investigation, 33:1321-1327, 1954.

- 11.- Barber, M. : Coagulase-positive staphylococci resistant to penicillin. J. Path. & Bact., 59 : 373, 1947.
- 12.- Idem : Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. Brit. M.J., 2 : 863-865, 1947.
- 13.- Barber, M., Hayboe, F.G.J. and Whitehead, J.E.M. : Penicillin-resistant staphylococcal infection in maternity hospital. Lancet, 2 : 1120-1125, 1949.
- 14.- Barber, M., and Rozwadowska-Dowzendo, M. : Infection by penicillin-resistant staphylococci. Lancet, 2 : 641-644, 1948.
- 15.- Beigelman, P.M., and Rantz, L.A. : Clinical Importance of coagulase-positive, penicillin-resistant staphylococcus. New England. J. Med., 242 : 353-358, 1950.
- 16.- Benigno, P., Berti, T. and Cima, L. : Action of erythromycin alone and associated with oxytetracycline and penicillin on Staphylococcus aureus. Antibiot. and Chemoth., 4 : 1143-1151, 1954.
- 17.- Böe, J. and Vogelsang, T.M. : Penicillin-resistant pathogenic staphylococci. II Increasing incidence of resistant strains in the upper respiratory tract. Acta pathol. et microbiol. Scand., 24 : 368-372, 1951.
- 18.- Bondi, A., Pfaff, F., Free, E. and Swerlich, R. : Public health aspects of the development of antibiotic-resistant staphylococci. Am. J. Pub. Health, 44 : 789-793, 1953.
- 19.- Brachet, J. : Nucleic acids in the cell and the embryo. Symp. Soc. Exptl. Biol., I : 207-224, 1947.
- 20.- Branch, A. and Power, E. : Sensitivity of New Brunswick staphylococci to antibiotics by three methods. Treatment Service Bull., 2 : 55-58, 1953.
- 21.- Broom, N.H., Martinean, P.C. and Young, D.C. : A correlation of the results of disk antibiotic sensitivity test and clinical course of one hundred patients. Bact. Proceed., 1952, pp. 120-121 (Meeting of the Soc. of Am. Bacteriologists, Boston, April 21, 1952).
- 22.- Browning, Carl. H. : Experimental chemotherapy in trypanosome infections. Brit. Med. J., 2 : 1405-1409, 1907.

- 23.- Bruton, O.C. : Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 9 : 722-728, 1952.
- 24.- Cairns, H.J.F. and Summers, G.A.C. : Penicillin-resistant staphylococci : Incidence in relation to length of stay in hospital. *Lancet*, 258 : 446, 1950.
- 25.- Cannon, P.R. : Protein metabolism and resistance to infection. *J. Michigan M. Soc.*, 43 : 323-326, 1944.
- 26.- Cannon, P.R. : The importance of proteins in resistance to infection. *J.A.M.A.* 128 : 360-362, 1945.
- 27.- Cannon, P.R., Chase, W.E. and Wissler, R.W. : The relationship of the protein reserves to antibody production. *J. Immunol.* 47 : 133-147, 1943.
- 28.- Cannon, P.R., Wissler, R.W., Woolridge, R.L. and Benditt, E.P. : The relationship of protein deficiency to surgical infection. *Ann. Surg.* 120 : 514-525, 1944.
- 29.- Carrère, L., Roux, J. et Saire, A. : Evolution, étudiée sur deux ans, de la sensibilité des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques. *Montpellier Médical*, 45 : 385-388, 1954.
- 30.- Caspersson, R.T. : The relationship between nucleic acid and protein synthesis. *Symp. Soc. Expt. Biol.*, I : 127-157, 1947.
- 31.- Cetrángolo, A., Valotta, J.R. and Elizalde, A.O. y.N. : Sensibilidad a distintos antibioticos de 100 cepas de *Staphylococcus aureus*. *La Prensa Medica Argentina*. XLI : 1075-1077, 1954.
- 32.- Chabbert, Y. : Sensibilité aux antibiotiques de 700 souches de germes aérobies titrées en 1950. *Ann. Inst. Pasteur*, 80 : 627, 1951.
- 33.- Idem : Evolution de la sensibilité des germes aux antibiotiques dans la pratique civile. "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance", Centre International de l'Enfance, Réunions et Conférences, 3 : 191-192, Paris, 1952.
- 34.- Chabbert, Y. et Terrial, G. : Evolution actuelle des types de résistance aux antibiotiques chez les staphylocoques pathogènes. *Ann. Inst. Past.*, 83 : 499-505, 1952.

- 35.- Chain, E.B. : The development of bacterial chemotherapy, Antibiotics and Chemotherapy, 4 : 215-241, 1954.
- 36.- Clapper, W.E., Wood, D.C. and Burdette, R.I. : Comparision of tetracycline sensitivities by tube and disk methods and to other antibiotics. Antibiot. and Chemoth. 4 : 978-981, 1954.
- 37.- Coleman, V.R., Gunnison, J.B. and Jäwetz, E. : Participation of erythromycin and carboamycin in combined antibiotic action in vitro. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 83 : 668-670, 1953.
- 38.- Dameshek, W. : Outlook for eventual control of leukemia. New England J.M., 250 : 131-139, 1954.
- 39.- Darlington, C.D. : Chromosome chemistry and gene action. Nature, 149 : 66-69, 1942.
- 40.- Idem : Heredity, development and infection. 154 : 164-169, 1944.
- 41.- Davidson, J.N. : Nucleoproteins, nucleic acid derived substances. Ann. Rev. Biochem. XVIII, 1944.
- 42.- Debré, R. et Mozziconacci, P. : Infection staphylococcique et antibiotiques. "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance", Centre International de l'Enfance, Réunions et Conférences, 3 : 1-7, Paris 1952.
- 43.- Delmotte, A. : Note sur la sensibilité aux antibiotiques d'une centaine de souches de Staphylocoques dorés, isolés de la peau. Arch. Belges dermatol. et syph., X : 135-141, 1954.
- 44.- Demerec, M. : Production of staphylococcus strains resistant to various concentrations of penicillin. Proc. Nat. Acad. Sc., 31 : 16-24, 1954.
- 45.- Dowling, H.F., Lepper, M.H. and Jackson, G.G. : Observations on the epidemiological spread of antibiotic resistant staphylococci, with measurements of the changes in sensitivity to penicillin and aureomycin. Am. J. Pub. Health, 43 : 860-868, 1953.
- 46.- Idem : Clinical significance of antibiotic-resistant bacteria. J.A.M.A., 157 : 327-331, 1955.

- 47.- Eagle, H., Fleischman, R. and Levy, M. : "Continuous vs. discontinuous" therapy with penicillin : effect of interval between injections on therapeutic efficacy. *New Eng. J.M.*, 248 : 481-488, 1953.
- 48.- Idem : Effect of prior immuniation on bactericidal action of penicillin in vivo. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 82 : 201-205, 1953.
- 49.- Eagle, H., Fleischman, R. and Musselman, A.D. : Effect of schedule of administration on therapeutic efficacy of penicillin : importance of aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am. J. Med.*, 9 : 280-299, 1950.
- 50.- Idem : Bactericidal action of penicillin in vivo : participation of hosts and slow recovery of surviving organisms. *Ann. Int. Med.*, 33 : 544-571, 1950.
- 51.- Eagle, H. and Newman, E. : Renal clearance of penicillins F, G, K and X in rabbits and man. *J. Clin. Investigation*, 26 : 903-918, 1947.
- 52.- Editorial : "Agammaglobulinemia". *N.E.J.M.*, 252 : 285-286, 1955.
- 53.- El Ghoroury, Abdel, Aziz, A. : Incidence of staphylococci resistant to penicillin and streptomycin. *J. of the Egyptian Medical Association*, 37 : 49-57, 1954.
- 54.- English, R.A., P'an, S.Y., McBride, T.J., Gasdocki, J.F., Van Halsema, G. and Wright, W.A. : Tetracycline-microbiologic, pharmacologic and clinical evaluation. *Antibiotic and Chemoth.*, 4 : 411-421, 1954.
- 55.- Ericsson, H. et Langercrantz, R. : Détermination de la sensibilité des germes in vitro et évaluation clinique des résultats. "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance", Centre International de l'Enfance, Réunions et Conférences, 3 : 186-190, Paris, 1952.
- 56.- Eriksen, K.R. and Hansen, D. : Observations on the extracellular nature of staphylococcal penicillinase. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 35 : 169-174, 1954.
- 57.- Erlich, P. : Chemotherapeutische trypanosomen-studien, Berlin *Klin. Wchnsch.*, No 9-12, 1907.

- 58.- Fairbrother, R.W. : A text book of bacteriology 7th ed., p. 19, W. Heinemann Medical Books Ltd. London, 1953.
- 59.- Felsen, J., Lapin, J., Wolarsky, W., Weil, A.J., and Fox, I. : Staphylococci infections in hospital nurseries and pediatric wards. Am. J. Dis. Child., 81 : 534-540, 1951.
- 60.- Finland, M. : Treatment of bacterial endocarditis. New Engl. J. Med. 250 : 372-383, 1954.
- 61.- Idem : Changing patterns of resistance of certain common pathogenic bacteria to antimicrobial agents. New Eng. J. Med., 252 : 570-580, 1950.
- 62.- Finland, M. and Haight, H. : Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci. A.M.A. Arch. Int. Med., 91 : 143 - 158, 1953.
- 63.- Finland, M. and Wilcox, C. : Antibiotic combinations and resistance to antibiotics : Penicillin with other antibiotics against penicillin-resistant staphylococci. Proc. Soc. Exper. Bio. Med., 83 : 605-608, 1953.
- 64.- Florey, H.W., Chain, E., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Sandus, A.G., Abraham, E.P. and Florey, M.E. : Antibiotics Vol. II, pp. 647-9, Oxford University Press, 1949.
- 65.- Forbes, G.B. : Infection with penicillin-resistant staphylococci in hospital and general practice. Brit. Med. J., 2 : 569-574, 1949.
- 66.- Fusillo, M.H., Noyes, H.E., Pulaski, E.J. and Tom, J.Y.S. : Antimicrobial spectrum and cross resistance studies of erythromycin and carbomycin. Antibiot. and Chemoth., 3 : 581-586, 1953.
- 67.- Fusillo, M.H., Roerig, R.N. and Ernst, K.E. : IV Incidence and phage type relationship of antibiotic-resistant staphylococci among hospital and nonhospital groups. Antibiot. and Chemoth., 4 : 1202-1209, 1954.
- 68.- Gautier, P. : Scarlatine et pénicilline, Rev. Méd. Suisse Rom., 4 : 237-240, 1951.
- 69.- Gautier, P. et Vogt, A. : Le traitement de la scarlatine. Arztliche Monatshefte V : 6, pp. 435-452, 1949-1950.

- 70.- Gerbeaux, Cl. : Sensibilité des différentes espèces micro -
biennes aux antibiotiques. "Les Antibiotiques et
les Maladies de l'Enfance", Centre International de
l'Enfance, Réunions et Conférences 3 : 193-196, Pa-
ris, 1952.
- 71.- Idem : Sensibilité et résistance des staphylocoques. Journées
pédiatriques, 1954, pp. 69-76, Hôpital des Enfants
Malades, Paris.
- 72.- Grasset, E., Novel, E., Bonifas, V. : Sélection de l'antibio-
tique de choix. Revue Médicale de la Suisse romande,
8 : 481-511, 1952.
- 73.- Harrow, B. : Textbook of Biochemistry 5th ed., W.B. Saunders
Co, 1950.
- 74.- Hevesy, G. : The effect of roentgen rays on cellular division.
Rev. of Mod. Phys., 17 : 102-111, 1945.
- 75.- Hevesy, G. : "Turnover of nucleic acids", p. 325 of Radioac-
tive Indicators, Interscience, N.Y., 1948.
- 76.- Hewitt, W., and Wood, J.P. Jr : Laboratory and clinical ex-
perience with carbomycin. New Eng. J. Med., 249 :
261-269, 1953.
- 77.- Hopps, H.E., Wisseman, C.L. and Whelan, J. : Relation of sta-
phylococci to prevalence of antibiotic therapy in
diverse geographic areas. Antibiot. and Chemoth.
4 : 271-275, 1954.
- 78.- Howe, C.W. : Treatment of staphylococcal infection. M. Clin.
North America, 37 : 1461-1479, 1953.
- 79.- Idem : Postoperative wound infections due to Staphylococcus
aureus. New Eng. J. Med., 251 : 411-417, 1954.
- 80.- Janeway, C.A. : Gammaglobulinémie et agammaglobulinémie. p.
201-209, Les Gamma-Globulines et la Médecine des
Enfants. Centre International de l'Enfance, Travaux
et Documents. IX, Masson et Cie, Paris, 1955.
- 81.- Jawetz, E. and Gunnison, J.B. : Studies on antibiotic syner-
gism and antagonism : a scheme of combined anti-
biotic action. Antibiot. and Chemoth., 2 : 243,
1952.

- 82.- Keys, A. : Caloric under nutrition and starvation with notes on protein deficiency, J.A.M.A., 138 : 500-511, 1948.
- 83.- Kidd, J.G. : Distinctive constituents of tumor cells. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., XII : 115-121, 1946.
- 84.- Kirby, W.M.M. : Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin-resistant staphylococci. Science, 99 : 452, 1944.
- 85.- Kirby, W.M.M. and Ahern, J.J. : Le changement qui se produit dans la résistance des staphylocoques aux antibiotiques. Antibiot. and Chemoth., 3 : 831-835, 1953.
- 86.- Kleiner, I.S. : Human biochemistry 2nd ed., C.V. Mosby & Co. 1948.
- 87.- Knight, C.A. : Nucleoproteins and virus activity. Cold Spring Harb., Symp. Quant. Biol. XII : 115-121, 1947.
- 88.- Laurell, G. and Wallmark, G. : Studies on Staphylococcus aureus pyogenes in a children's hospital. Acta pathol. et Microbiol. Scand., 424-447, 554-559, 1953.
- 89.- Leaf, A., Schwartz, W.B. and Relman, A.S. : Oral administration of a potent carbonic anhydrase inhibitor ("Diamox"). N.E.J.M. 250 : 759-763, 1954.
- 90.- Lepper, M.H., Dowling, H.R., Jackson, G.G. and Hirsch, Y. : Epidemiology of penicillin and aureomycin-resistant staphylococci in a hospital population. A.M.A. Archives Int. Med., 92 : 40-50, 1953.
- 91.- Lepper, M.H., Dowling, H.F., Jackson, G.G., Moulton, B. and Spies, H.W. : Effect of antibiotic usage in the hospital on the incidence of antibiotic among personnel carrying staphylococci. J. Lab. and Clin. Med., 42 : 832, 1953.
- 92.- Lepper, M.H., Moulton, B., Dowling, H.F., Jackson, G.G. and Kofman, S. : Epidemiology of erythromycin-resistant staphylococci in hospital population : effect on therapeutic activity of erythromycin. In Antibiotics Annual 1953-1954, Ed. H. Welch and F. Martibanz, 632 pp. New-York, Medical Encyclopedia, 1953, pp. 308-313.

- 93.- Leyton, G.B. : Some observations on staphylococci and their resistance to antibiotics. *Cand. M.A.J.*, 67 : 20-22 1952.
- 94.- Love, B.D. Jr. Wright, S.S., Percell, E.M., Mou, T.W. and Finland, M. : Antibacterial action of tetracycline : comparisons with oxytetracycline and chlortetracycline. *Proc. of Soc. Exptl. Bio. and Med.*, 85 : 25-29, 1954.
- 95.- Lund, E. : Determination of the sensitivity of bacteria to aureomycin, chloromycetin and terramycin. *Acta pathologica et Microbiologica Scand.*, 31 : 281-288, 1952.
- 96.- Luria, S.E. : A test for penicillin sensitivity and resistance in staphylococcus. *Proc. Soc. Exper. Bio. and Med.*, 61 : 46-51, 1946.
- 97.- Martin, R. et Sureau, B. : Comment traiter par les antibiotiques. *Ed. Médicales Flammarion, Paris* 1953.
- 98.- Martin, W.J., Nicholes, D.R., Wellman, W.E. and Geraci, J.E. : Changes in sensitivity of *Micrococcus pyogenes* to erythromycin over period of 2 years. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 29 : 379-387, 1954.
- 99.- Martin, T., and Whitehead, J. : Carriage of penicillin-resistant *Staph. pyogenes* in healthy adults. *Brit. M.J.*, 1 : 173 - 174, 1944.
- 100.- Martyn, G. : Staphylococci in the newborn, their coagulase production and resistance to Penicillin and Streptomycin. *Brit. M.J.* 1 : 710-712, 1949.
- 101.- McCarty, M. : Pneumococci transforming principle. *Bact. Revs.* 10 : 63-71, 1946.
- 102.- McCarty, M. and Avery, C.T. : Pneumococci transforming principle. *J. Exptl. Med.*, 83 : 97-1946.
- 103.- Metzger, J.F., Fusillo, S.B., Roerig, R.N. and Ernst, K.F. : Phage typing of Antibiotic-Resistant Staphylococci. *New Eng. J. Med.*, 250 : 1030-1033, 1954.
- 104.- Miles, A.A. ; Williams R.E.O. and Clayton-Cooper, B. : The carriage of *Staphylococcus aureus* in man and its relation to wound infection. *J. Path. Bact.*, 56 : 513, 1944.

- 105.- Monnier, J. : Résistances bactériennes croisées aux antibiotiques. "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance". Centre International de l'Enfance, Réunion et Conférences, 3 : 201-213, Paris 1952.
- 106.- Needham, G.M. and Nichols, D.R. : Recent changes in sensitivity of *Micriococcus pyogenes* to various antibiotic agent. J. Lab. and Clin. Med., 41 : 150-156, 1953.
- 107.- Osward, E.J. ; Reedy, R.J. ; Randall, W.A. and Welch, H. : Penicillin resistance encountered in staphylococci isolated from selected groups. Proc. Antibiotic Symposium (F.D.A.), Washington, D.C., 1953.
- 108.- Parmala, M.E. : The antibiotic sensitivity of micrococci isolated from pyoderma. Annales Medicinæ Experimentalis et biologiae Fenniae, 31 : 291-294, 1953.
- 109.- Pollock, M.R. : Penicillinase adaptation in *B. cereus* : Adaptive enzyme formation in the absence of free substrate. Brit. J. Exper. Path., 31 : 739-753, 1950.
- 110.- Potter, V.R. : The genetic aspects of the enzyme ; virus theory of cancer, Science, 101 : 609-610, 1945.
- 111.- Prussick, F.H. : Antibiotic-resistant staphylococci and related infections. Am. J. M. Sc., 225 : 299-319, 1953.
- 112.- Purcell, E.M., Wright, S.S. and Finland, M. : Antibiotic combinations and resistance to antibiotics : penicillin-erythromycin and streptomycin-erythromycin combinations in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 82 : 124-131, 1953.
- 113.- Purdie, I.A. : Pathogenic staphylococci. Lancet, 264 : 952, 1953.
- 114.- Ramsay, A.M. and Vehrman, J. : The treatment of generalized staphylococcal infections. Lancet, 260 : 425-426, 1951.
- 115.- Rammelkamp, C.H. and Maxon, T. : Resistance of staphylococcus aureus to the action of penicillin. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 51 : 386, 1942.

- 116.- Reiss, E., Pulaski, E.J., Amspacher, W.H. and Contreras, A.A.: Penicillin sensitivity of staphylococci. New Engl. J. Med., 246 : 611-612, 1952.
- 117.- Rentchnick, P.: Les accidents provoqués par les antibiotiques. Antibiotica et Chemotherapia, Progr. 1 : 96-179, S. Karfer, Basel, New-York, 1954.
- 118.- Romansky, M.J. : Tendances nouvelles dans le domaine des antibiotiques, Méd. Hyg. 11 : 249-251, 1953.
- 119.- Rountree, P.M. and E.F. Thomson : Incidence of antibiotic-resistant staphylococci in a hospital. Lancet, 262 : 262-265, 1952.
- 120.- Rountree, P.M., Barbour, R.G.H. and Thomson, E.F. : Incidence of penicillin-resistance and streptomycin-resistant staphylococci in a hospital. Lancet, 260 : 435-436, 1951.
- 121.- Saint-Martin, M.: Incidence of staphylococcal carriers among healthy children. Cand. J. Pub. Health, 44 : 324 - 328, 1953.
- 122.- Sherris, J.C. and Florey, M.E. : Relation of penicillin sensitivity in staphylococci to clinical manifestations of infections. Lancet, 260 : 309-312, 1951.
- 123.- Spiegelman, S. : Nucleoproteins and Plasmagenes. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. XI : 256-277, 1946.
- 124.- Spiegelman, S. and Kamen, M.D. : Genes and Nucleoproteins in the synthesis of enzymes. Science, 104 : 581-584, 1946.
- 125.- Spink, W.W. : Staphylococcal infections and the problem of antibiotic-resistant staphylococci. A.M.A. Arch. Int. Med., 94 : 167-196, 1954.
- 126.- Starkey, H. : Antibiotic sensitivities. Treatment Services Bull., 9 : 61-67, 1953.
- 127.- Summers, G.A.C. : Penicillin-resistant staphylococci ; distribution among outpatients. Lancet, 262 : 135-137, 1952.
- 128.- Szybalski, W. : "Natural" and "Artificial" penicillin resistance in staphylococcus. Antibiot. and Chemother. 3 : 915-919, 1953.

- 129.- Ungar, J. : Mode of action of antibiotics. "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance", (Antibiotics and children's diseases). Centre International de l'Enfance, Réunions et Conférences, 3 : 260-267, Paris 1952.
- 130.- Vogelsang, T.M. : The incidence of penicillin-resistant pathogenic staphylococci isolated from the upper respiratory tract of young, healthy persons. Acta pathol. et Microbiol. Scand., 29 : 363-367, 1951.
- 131.- Vogelsang, T.M. : Staphylococcal studies in hospital staffs. Acta Path. et Microbiol. Scand., 33 : 294-311, 1953.
- 132.- Weil, A.J. and Harris, L. : Testing for antibiotic sensitivity in a general hospital. Ann. Int. Med., 38 : 1027-1034, 1953.
- 133.- Weil, Al. J. and Stempel, B. : Further studies on the antibiotic sensitivity of microorganisms isolated in a general hospital. Antibiot. and Chemother., 3 : 1135-1140, 1953.
- 134.- Weinstein, L., Goldfield, M. and Chang, T. : Infections occurring during chemotherapy. New Eng. J. Med., 251 : 247-255, 1954.
- 135.- Welch, H. : The antibiotic-resistant staphylococci. Antibiotics and Chemotherapy, 3 : 561-570, 1953.
- 136.- Welsch, M. : Mecanismes d'Apparition de résistance microbienne, "Les Antibiotiques et les Maladies de l'Enfance". Centre International de l'Enfance, Réunions et Conférences, 3 : 214-227, Paris 1952.
- 137.- Wilson, R. and Cockcroft, W.H. : The problem of penicillin-resistant staphylococcal infection. Canad. M.A.J., 66 : 548, 1952.
- 138.- Wright, S. : The physiology of the gene. Physiol. Rev., 21 : 487-521, 1941.
- 139.- Idem : Genes as physiological agents. Amer. Nat., 79 : 289-301, 1945.
- 140.- Wright, S.S. and Finland, M. : Cross-resistance among 3 tetracyclines. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 85 : 40-42, 1954.

- 141.- Zink, A.O. : Nouveaux aspects de la thérapie antibiotique. Die Therapiewoche, 4 : 113, 1953 ; traduction en français : Editions Médecine et Hygiène, Genève.

